INDICE

1. LO STOMACO……3

ANATOMIA DESCRITTIVA E TOPOGRAFIA…….4

STRUTTURA E ANATOMIA MICROSCOPICA……..…..10

VASI E NERVI……18

ANATOMIA RADIOLOGICA……....21

2. TUMORI DELLO STOMACO……23

INCIDENZA E MORTALITA…….23

FATTORI DI RISCHIO……....23

QUADRO CLINICO E MODALITÀ DI PROGRESSIONE……...24

3. ANATOMIA PATOLOGICA……26

ADENOCARCINOMI GASTRICI……...26

LINFOMI……...31

TUMORI CARCINOIDI……...33

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI……35

4. METODICHE DIAGNOSTICHE……37

CARCINOMA GASTRICO

RADIOLOGIA ED ENDOSCOPIA……38

ULTRASONOGRAFIA……...39

TC……41

IMMUNOSCINTIGRAFIA……43

LAPAROSCOPIA……....43

GIST

ECOGRAFIA ADDOMINALE……...44

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E RISONANZA MAGNETICA…..44

ENDOSCOPIA……46

ECOENDOSCOPIA O ENDOSCOPIA ULTRASONOGRAFICA……46

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)……48

IMMUNOISTOCHIMICA……...49

DIAGNOSI DIFFERENZIALI……51

5. CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE……..53

6. GESTIONE E TRATTAMENTO……...63

CARCINOMA GASTRICO

RESEZIONE E LINFADECTOMIA……65

CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELL'ESTENSIONE DELL'EXERESI.67

COMPLICANZE……...70

PRINCIPI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO……..72

GIST
MALATTIA PRIMITIVA……74
TERAPIA NEOADIUVANTE……76
TERAPIA ADIUVANTE……78
MALATTIA RECIDIVA O METASTATICA……79
ANALISI MUTAZIONALE……83
7. PROGNOSI E FOLLOW UP……86
8. SCOPO DELLO STUDIO……..91
9. PAZIENTI E METODI……..92
10. TECNICHE CHIRURGICHE……...94
TECNICA CHIRURGICA LAPAROSCOPICA……..94
TECNICA CHIRURGICA LAPAROTOMICA……...96
TECNICA CHIRURGICA ROBOTICA……..99
11. RISULTATI……...100
12. CONCLUSIONI……103
13. BIBLIOGRAFIA……...104

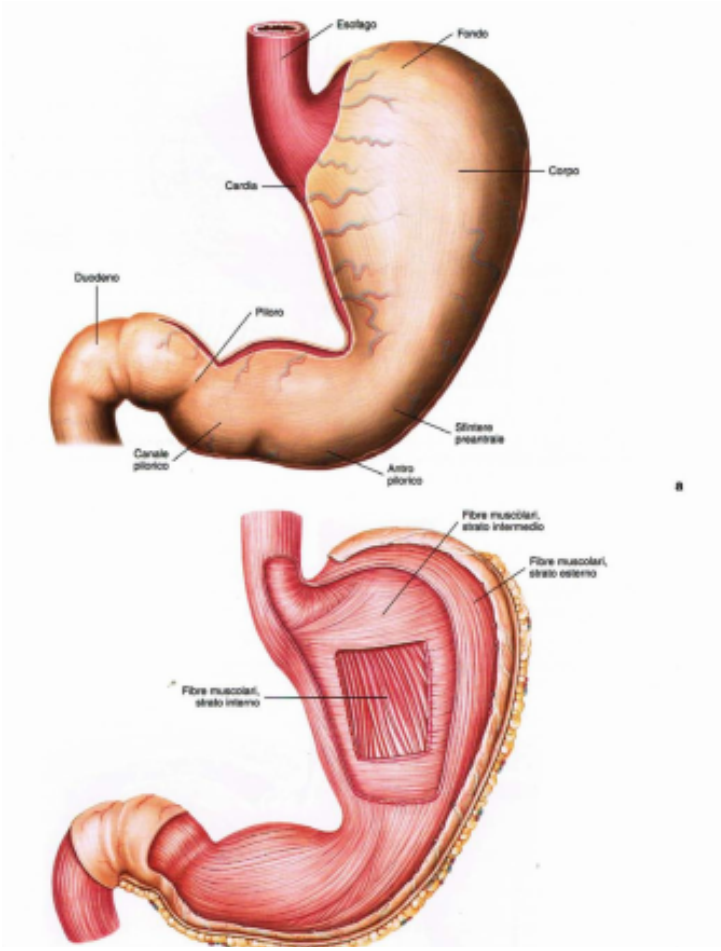
LO STOMACO

Lo stomaco è un tratto dilatato del canale alimentare, interposto tra l'esofago e l'intestino. È situato nella cavità addominale subito al di sotto del diaframma e occupa l'ipocondrio sinistro e una parte dell'epigastrio. In esso gli alimenti si accumulano e sostano temporaneamente per essere sottoposti all'azione digestiva del succo gastrico.

L'organo presenta dimensioni variabili con l'età e nei due sessi, essendo di regola più voluminoso nel maschio. La sua capacità media è nell'adulto di 1200 ml, ma può variare con le abitudini alimentari essendo superiore nei vegetariani e nei forti mangiatori. In condizioni di media distensione ha una lunghezza di 29-30 cm e un diametro trasverso variabile da 10 a 5 cm che decresce dalle porzioni prossimali a quelle distali. La forma dell'organo si modifica considerevolmente in rapporto con lo stato di tonicità delle sue pareti: nel vivente, pertanto, lo stomaco mostra una conformazione diversa da quella rilevabile nel cadavere. Variazioni nella forma e nella direzione dello stomaco si osservano nel vivente anche in rapporto con le diverse condizioni funzionali dell'organo, in dipendenza dei vari atteggiamenti assunti dal corpo e a seconda del tipo costituzionale dell'individuo. L'indagine radiologica ha fornito in merito ampi ragguagli. Tra le principali variazioni individuali, si è così rilevato che lo stomaco tende ad orientarsi, con il suo asse longitudinale, verticalmente nei longitipi e orizzontalmente nei brachitipi

ANATOMIA DESCRITTIVA E TOPOGRAFICA

Forma, posizione e rapporti



Lo stomaco ha forma di sacca allungata con I' estremità prossimale espansa a cupola e posta in alto e a sinistra del piano sagittale mediano e l'estremità distale, irregolarmente conica, situata in basso e a destra. Il suo asse principale è per gran parte pressoché verticale ma, nella sua porzione inferiore, si flette verso destra facendosi dapprima orizzontale e quindi obliquamente ascendente in alto e in dietro.

Pertanto, l'organo si presenta complessivamente incurvato con la concavità rivolta a destra, in alto e posteriormente. Lievemente appiattito in senso sagittale, offre alla descrizione due pareti, una anteriore e una posteriore, delimitate da due margini, uno destro, concavo, o piccola curvatura e uno sinistro, convesso, o grande curvatura; presenta, inoltre, due orifizi, uno superiore o cardias (orifizio esofageo) e uno inferiore o piloro (orifizio duodenale).

Le *pareti* hanno superficie liscia e leggermente convessa. L'anteriore guarda in avanti, leggermente in alto e a destra; la posteriore indietro, leggermente in basso e verso sinistra.

I *margini*, curvilinei e di estensione ineguale, segnano il limite tra parete anteriore e parete posteriore. Il margine destro, concavo o piccola curvatura, lungo in media 15 cm, descrive una curva aperta in alto e a destra. Inizia dal cardias sul proseguimento del margine destro dell'esofago, discende

dapprima quasi verticalmente, si inflette quindi in alto e indietro (piega angolare) e, infine, raggiunge il piloro dove continua con il margine superiore del duodeno. Il margine sinistro, o grande curvatura, lungo in media 40 cm, si presenta fortemente convesso. Inizia dal contorno superiore del cardias e si dirige dapprima in alto, formando con il margine sinistro dell'esofago un angolo acuto (incisura cardiale); descrive quindi una curva aperta inferiormente che delimita il fondo dello stomaco; discende poi in basso con direzione quasi verticale per incurvarsi gradualmente in alto e a destra fino a raggiungere il piloro, dove continua con il margine inferiore del duodeno.

L'orifizio superiore, o *cardia*, di comunicazione tra esofago e stomaco, è segnato sulla superficie esterna dall'incisura cardiale.

L'orifizio inferiore, o *piloro*, di comunicazione fra stomaco e duodeno, è segnato sulla superficie esterna da un solco anulare, *solco pilorico*, cui corrisponde internamente la sporgenza dello *sfintere pilorico*.

Si distinguono nello stomaco quattro parti: il cardia, il fondo, il corpo e la parte pilorica. Il *cardia* è un ristretto territorio che si estende per 0,5-2 cm subito al di sotto dello sbocco esofageo. Il *fondo* (grande tuberosità) è la parte più alta dello stomaco che, foggiata a cupola, si adatta alla concavità del diaframma; si considera come limite convenzionale tra fondo e corpo un piano orizzontale passante per il cardia.

Il *corpo* rappresenta la porzione più estesa dell'organo e fa seguito direttamente al fondo; ha forma cilindroconica e si dirige in basso quasi verticalmente, restringendosi; il limite convenzionale con la parte pilorica è segnato da una linea obliqua che dalla piega angolare raggiunge la grande curvatura.

La *parte pilorica*, di aspetto irregolarmente conico, è diretta obliquamente in alto e a destra e forma con il corpo un angolo di circa 90° che determina sulla piccola curvatura un'incisura, la *piega angolare*. Vi si distinguono, separate talora da un solco incostante, due porzioni: la prima, detta *antro pilorico*, è lievemente rigonfiata, specialmente in basso dove forma la *piccola tuberosità*; la seconda, costituita da un canale cilindrico lungo circa 3 cm, prende il nome di *canale pilorico*. È diretta a destra, in alto e in dietro ed è delimitata rispetto al duodeno dal *solco pilorico*.

Lo stomaco è situato nell'ipocondrio sinistro e nell' epigastrio. Occupa uno spazio delimitato in alto dal diaframma, in basso dal colon trasverso, lateralmente dal diaframma e dalla parete toracica, in avanti dalla parete toracica e dalla parete addominale.

All'apertura della cavità addominale è visibile solo una parte dello stomaco, cioè la regione pilorica e la porzione inferiore del corpo gastrico, essendo la maggior parte dell'organo accolta profondamente nella concavità diaframmatica e restando in avanti coperta dall'arcata costale sinistra e dal fegato. Rivestito quasi totalmente dal peritoneo, lo stomaco contrae rapporti con numerosi organi.

Il *fondo* dello stomaco tocca la cupola diaframmatica e la segue nei suoi movimenti: nell'espirazione raggiunge l'altezza della 5° costa sull'emiclaveare. Tramite il diaframma entra in rapporto con il pericardio e il cuore, con la pleura e con la base del polmone sinistro. È coperto in avanti e medialmente dal lobo sinistro del fegato.

La *parete anteriore* dello stomaco è in rapporto in alto con la parete anteriore del torace, in basso con la parete anteriore dell'addome. La porzione superiore (o toracica), situata nell'ipocondrio sinistro, corrisponde alle coste dalla 5°alla 9°. È coperta a destra dal lobo sinistro del fegato; a sinistra, è direttamente in rapporto con il diaframma e con il muscolo trasverso dell'addome e, per loro mezzo, con il seno pleurale costodiaframmatico sinistro, con il margine inferiore del polmone e con la parete toracica. La parte toracica della faccia anteriore dello stomaco corrisponde a un'area denominata *spazio semilunare di Traube*. Questo spazio ha la forma di una semiluna con la convessità volta in alto e a sinistra ed è delimitato inferiormente dal margine delle cartilagini costali, dal processo xifoideo fino alla 9° costa; superiormente corrisponde alla 5°-6° costa e lateralmente il suo limite è dato da una linea verticale che dalla 5° discende fino alla 9° costa, qualche cm esternamente alla linea emiclaveare. Lo spazio di Traube ha interesse semeiologico in quanto, corrispondendo a una regione dello stomaco normalmente occupata da gas (la bolla gastrica), è sede di particolari reperti alla percussione e all'auscultazione. La porzione inferiore (o addominale), che comprende il terzo inferiore del corpo e la parte pilorica, è situata nell'epigastrio e risulta accessibile alla palpazione. Coperta in alto e per breve estensione dal fegato, è in diretto contatto con la parete anteriore

dell'addome in un'area triangolare (*triangolo di Labbé*) delimitata in basso da una linea orizzontale tangente al margine inferiore della 9° cartilagine costale, a sinistra dall'arco costale, a destra dal margine anteriore del fegato. L'estensione di tale area varia con l'orientamento dell'asse maggiore e con le condizioni di riempimento dell'organo e in rapporto alle dimensioni del lobo sinistro del fegato.

La *parete posterior*e dello stomaco presenta numerosi rapporti con gli organi dello spazio sovramesocolico. Procedendo dall'alto verso il basso è successivamente in contatto con il diaframma e mediante questo con il seno pleurale costodiaframmatico sinistro, con la milza, con la ghiandola surrenale e con il rene di sinistra, con il pancreas, con il mesocolon e con il colon trasverso. Con l'interposizione del mesocolon trasverso contrae rapporti anche con la porzione ascendente (quarta porzione) del duodeno, con la flessura duodenodigiunale e con le anse dell'intestino tenue mesenteriale.

La *piccola curvatura* dello stomaco è coperta dal lobo sinistro del fegato. Discende a sinistra delle due ultime vertebre toraciche e della 1° vertebra lombare che incrocia poi trasversalmente da sinistra verso destra. Con la sua concavità abbraccia l'aorta, i pilastri mediali del diaframma, l'arteria celiaca, il plesso celiaco e la colonna vertebrale.

La *grande curvatura* dello stomaco viene in rapporto, procedendo dall'alto in basso, con il centro tendineo del diaframma e tramite questo con il cuore, con il muscolo trasverso dell'addome, con la flessura sinistra del colon e con il colon trasverso.

Lungo le due curvature dello stomaco decorrono i vasi principali dell'organo. Da esse si distaccano importanti legamenti peritoneali.

Il *cardia* riposa sul pilastro sinistro del diaframma a livello del corpo della 10° vertebra toracica. È coperto in avanti dal lobo sinistro del fegato. Sul suo margine sinistro decorre il nervo vago di sinistra, mentre il vago di destra si trova sulla sua faccia posteriore.

Il *piloro* si trova a destra della linea mediana, all'altezza della vertebra lombare; posteriormente è a contatto con la testa del pancreas; anteriormente è coperto dal lobo quadrato del fegato.

Configurazione interna

La superficie interna dello stomaco ha nel vivente, allo stato di riposo funzionale, colore grigio roseo; diviene rossa e tumida durante la digestione gastrica per il maggiore afflusso di sangue. Nel cadavere appare molle e grigiastra, talora brunastra, per le rapide alterazioni della mucosa dovute all'azione del succo gastrico e ai precoci fenomeni putrefattivi. A stomaco vuoto e retratto, la superficie interna del viscere si mostra sollevata in pieghe grossolane, *pieghe gastriche*, dirette prevalentemente secondo l'asse longitudinale dell'organo e anastomizzate fra loro in modo da formare un reticolo a maglie allungate. Soltanto in corrispondenza della piccola curvatura si osservano pieghe longitudinali ben evidenti, molto sporgenti, non unite da anastomosi trasversali. Queste delimitano una docciatura che collega direttamente l'esofago alla parte pilorica dello stomaco e viene pertanto detta *via gastrica breve*. Le pieghe gastriche non sono formazioni permanenti e scompaiono con la dilatazione dell'organo. A stomaco disteso risultano invece meglio visibili sottili solchi della mucosa anastomizzati a rete, *solchi permanenti*, che delimitano su tutto l'ambito della superficie gastrica piccole aree rilevate di forma variabile, del diametro da 2 a 4 mm, dette *areole gastriche*. La superficie di tali aree presenta numerosi minuti infossamenti, le *fossette gastriche*, nel cui fondo si aprono le ghiandole dello stomaco. La mucosa che separa le fossette gastriche si solleva in sottili sporgenze cilindriche o laminari denominate *creste gastriche*.

In corrispondenza del cardia si osserva un orlo anulare dentellato che segna il limite fra mucosa esofagea e mucosa gastrica. L'orifizio ha forma ovalare, a grande asse verticale, ed è rivolto a destra e un poco in alto.

A livello del piloro la superficie interna dello stomaco si solleva a formare una piega circolare, sporgente in cavità, detta impropriamente *valvola pilorica*, che circoscrive *l'orifizio pilorico*. Questo ha forma circolare ed è disposto su un piano quasi frontale. Alla formazione della valvola pilorica partecipano la tonaca mucosa, la sottomucosa e soprattutto la tonaca muscolare il cui strato circolare, fortemente ispessito, forma lo *sfintere pilorico*. La valvola pilorica presenta, in sezione, forma

triangolare con il lato gastrico che sale gradualmente e il lato duodenale che cade bruscamente verso la superficie intestinale.

STRUTTURA E ANATOMIA MICROSCOPICA

La digestione inizia nella cavità buccale: la saliva dell'uomo infatti contiene, come già si è detto, un enzima, a-amilasi, capace di demolire carboidrati complessi; l'amilasi salivare, giunta nello stomaco, mantiene la propria attività per circa 30 minuti prima di essere inattivata dalle proteasi gastriche. In tal modo, la demolizione dei polisaccaridi continua, per breve tempo, anche all'interno dello stomaco. Il *succo gastrico*, elaborato dalla mucosa gastrica (1,5-2,0 litri al giorno), contiene altri enzimi capaci di demolire proteine (come la *pepsina*) e lipidi (*lipasi*). Questi enzimi hanno attività ottimale in ambiente acido; la mucosa gastrica crea tale ambiente (pH 2) producendo *acido cloridrico* la cui secrezione è iniziata e mantenuta dalla *gastrina*. Questo ormone è secreto da uno dei tipi di cellule endocrine presenti nella mucosa pilorica (cellule G). Un altro prodotto di secrezione della mucosa gastrica è il *fattore intrinseco*, una glicoproteina che si combina con la vitamina B12 degli alimenti permettendone l'assorbimento. La parete dello stomaco è formata da una tonaca mucosa, una sottomucosa e una muscolare. A questa segue una tonaca sierosa (peritoneo).
La superficie interna dell'organo presenta *pieghe* che sono state descritte a proposito della configurazione interna; queste pieghe si possono considerare come la diretta continuazione delle pieghe presenti nell' esofago. Come nell'esofago, esse sono determinate dal sollevamento anche della sottomucosa.

La *tonaca mucosa* risulta, come si è visto, sollevata in minuti rilievi poligonali del diametro di 2-4 mm circa, strettamente ravvicinati l'uno all'altro e denominati *areole gastriche*. Con l'aiuto di una lente si riconoscono sulla superficie di ciascuna areola le aperture di piccole cavità che si affondano nella mucosa. I rilievi che delimitano queste cavità prendono il nome di *creste*, le cavità sono denominate *fossette o foveole gastriche*. In una sezione perpendicolare alla superficie si può osservare che, nel fondo di ciascuna fossetta, si aprono le ghiandole tubulari della mucosa (*ghiandole gastriche*). Circa 15 milioni di ghiandole gastriche sboccano nei fondi di circa 3,5 milioni di fossette

gastriche. La tonaca mucosa dello stomaco è formata, dall'interno verso l'esterno, da epitelio di rivestimento, lamina propria e *muscularis mucosae*.

L'epitelio di rivestimento della mucosa gastrica riveste le creste e si porta fino ai fondi delle fossette gastriche. Le sue cellule sono alte, prismatiche, provviste di rari microvilli alla loro superficie libera. Il nucleo si trova nella metà basale della cellula. Sotto al nucleo vi sono cisterne appiattite del reticolo endoplasmatico granulare, in parte parallele tra loro, in parte a orientamento vario, nonché mitocondri. Sui lati e al polo superiore del nucleo sono localizzati campi del complesso di Golgi, in queste cellule molto sviluppato. Alla superficie concava (formativa) di ciascun campo golgiano si trovano granuli di prosecreto in formazione. Granuli simili, ovoidali, a contenuto omogeneo occupano in gran numero l'area compresa tra complesso di Golgi e margine libero di ogni cellula. Questi granuli contengono il prodotto di secrezione delle cellule dell'epitelio superficiale dello stomaco. Il secreto viene liberato nel lume dell'organo dopo che la membrana avvolgente ciascun granulo si è fusa con il plasmalemma apicale. Il secreto è formato da muco (*muco gastrico*) che dà le reazioni istochimiche caratteristiche dei proteoglicani neutri. Un sottile strato di muco gastrico ricopre tutta la superficie interna dello stomaco, proteggendolo in tal modo dall'azione degli enzimi proteolitici presenti nel lume. Oltre a questa funzione protettiva sull'epitelio di rivestimento gastrico, il muco svolge la funzione di neutralizzare, nelle immediate vicinanze della mucosa, l'elevata acidità del contenuto gastrico. Infatti, le cellule dell'epitelio di rivestimento trasportano ioni bicarbonato dal sangue nel muco che le riveste, innalzando il pH di quest'ultimo.

La *lamina propria* della mucosa gastrica è formata da connettivo lasso, fasci di fibre collagene ed elastiche, con fibrociti, macrofagi, granulociti eosinofili e plasmacellule. Nella lamina propria si trovano in grande numero *capillari* sanguigni con endotelio provvisto di pori. In questa sede, come pure in tutto il resto del canale alimentare, la parte dell'endotelio capillare provvista di pori si trova quasi regolarmente giustapposta ai tubuli ghiandolari e all' epitelio superficiale di rivestimento. La lamina propria della mucosa gastrica può distinguersi in una parte superficiale, connettivale, che

forma l'asse delle creste gastriche, e in una parte profonda che accoglie i diversi tipi di ghiandole gastriche.

Le ghiandole gastriche differiscono per la struttura, secondo le diverse parti dello stomaco che si considerano. Procedendo in direzione craniocaudale si possono distinguere *ghiandole cardiali, ghiandole gastriche propriamente dette e ghiandole piloriche*.

Ghiandole cardiali

L'area occupata da queste ghiandole si estende nello stomaco per pochi centimetri (generalmente 0,5-3 cm) a partire dall'orifizio cardiale; ghiandole cardiali possono trovarsi anche nella mucosa esofagea dove rappresentano una eterotopia.

Le ghiandole cardiali sono del tipo tubulare composto (si dividono cioè dicotomicamente più volte alle loro estremità). Le cellule dei tubuli ghiandolari secernono glicoproteine neutre; il loro citoplasma nei preparati comuni appare pallido, con aspetto finemente schiumoso. Il secreto spinge il nucleo nel terzo basale delle cellule.

Ghiandole gastriche propriamente dette

Prendono anche il nome di ghiandole principali e si trovano nella mucosa del fondo e del corpo dello stomaco. Sono del tipo tubulare semplice e presentano un lume alquanto ristretto. Esse si aprono nei fondi delle fossette gastriche dove si trovano *cellule indifferenziate o staminali* che provvedono al rimpiazzo tanto degli elementi epiteliali di rivestimento (a vita media molto breve), che delle cellule dei tubuli ghiandolari (a vita molto più lunga). La parete del tubulo al di sotto dello sbocco presenta tre tipi di cellule chiamate *cellule del colletto, cellule principali o adelomorfe e cellule di rivestimento o delomorfe.* Nelle ghiandole gastriche propriamente dette si trovano infine cellule endocrine, principalmente del tipo delle *cellule enterocromaffini o argentaffini*. I vari tipi di cellule menzionati si trovano in tutto il tubulo, a eccezione delle cellule staminali e delle cellule del colletto che sono

localizzate soltanto in vicinanza dello sbocco dei tubuli ghiandolari; tuttavia le cellule principali predominano nel fondo e le cellule di rivestimento sono più numerose nella parte media (corpo) dei tubuli ghiandolari. Le cellule endocrine si trovano nella parte profonda del corpo e nel fondo delle ghiandole.

Cellule indifferenziate o staminali

Da esse derivano per mitosi sia le cellule dell'epitelio di rivestimento della mucosa (che hanno una vita media di soli 3 giorni) sia le cellule dei tubuli ghiandolari. Sono localizzate nelle immediate vicinanze dello sbocco delle ghiandole, nella regione di confine fra tubuli ghiandolari ed epitelio del fondo delle fossette. Il citoplasma delle cellule staminali è povero di organelli, a superficie libera ha qualche microvillo, il nucleo è posto nella parte media del corpo cellulare.

Cellule del colletto

Sono caratterizzate da numerosi granuli di secreto (proteoglicani acidi) posti nella parte apicale della cellula; il nucleo si trova nel terzo basale. I granuli di secreto si svuotano nella superficie libera delle cellule con il processo di esocitosi già descritto per le cellule dell'epitelio di rivestimento. Sono localizzate di preferenza nelle immediate vicinanze del collo delle ghiandole; si trovano però, con identici caratteri, anche intercalate alle cellule di altro tipo. Il muco secreto dalle cellule del colletto differisce da quello prodotto dall'epitelio di rivestimento gastrico in quanto costituito da proteoglicani acidi e non neutri. Cellule principali o adelomorfe Sono le più numerose nella parete del tubulo ghiandolare. Sono alte, prismatiche, con il nucleo posto nella parte media del corpo cellulare. Al microscopio elettronico si osserva, soprattutto nella parte basale degli elementi, un reticolo endoplasmatico granulare molto evidente, formato da cisterne appiattite. I numerosi ribosomi applicati alla superficie delle cisterne sono responsabili della basofilia di questa regione delle cellule. Il complesso di Golgi è sviluppato; alla sua superficie concava si osservano granuli di prosecreto. I

granuli di secreto maturi occupano la parte apicale della cellula, sono grandi {0,5 μ) e quindi visibili anche al microscopio ottico. La superficie libera della cellula presenta qualche microvillo. Le cellule adelomorfe sono unite a quelle vicine da desmosomi, mentre quadri di chiusura bloccano lo spazio intercellulare verso il lume del tubulo. Le cellule principali secernono *pepsinogeno*, precursore inattivo dell'enzima proteolitico *pepsina*. Un altro enzima proteolitico secreto dalle cellule adelomorfe è la *rennina*, una proteasi che digerisce le proteine del latte ed è secreta abbondantemente nel periodo neonatale.

Cellule di rivestimento o delomorfe

Il nome di queste cellule è dato dal fatto che esse, nei preparati istologici, spesso appaiono sporgenti dalla superficie esterna dei tubuli ghiandolari. Questa apparenza è dovuta alla forma delle cellule che hanno un collo assottigliato e un corpo voluminoso che si fa sporgente alla superficie esterna del tubulo. Le cellule di rivestimento sono sempre ben visibili al microscopio ottico in quanto voluminose, fortemente acidofile e molto ricche di mitocondri. ln sezioni sottili si osservano in esse minuti canalicoli (del diametro di circa 0,1 μ) che, dal lume del tubulo ghiandolare, continuano nel corpo della cellula; sono *i capillari di secrezione intracellulari*. Le cellule delomorfe che, come si è detto, hanno una superficie libera (apicale) molto limitata, riversano il loro prodotto di secrezione (l'acido cloridrico) entro questi canalicoli che sono quindi da considerare come un dispositivo atto a facilitare la secrezione in quanto portano a un grande aumento della superficie secernente. Al microscopio elettronico le cellule di rivestimento presentano mitocondri rotondeggianti, provvisti di numerose creste ravvicinate tra loro e parallele l'una all'altra. Nel citoplasma si osservano numerosi tubuli del reticolo endoplasmatico in parte costellati di ribosomi e in gran parte lisci. Il complesso di Golgi è spesso localizzato tra il nucleo e la superficie della cellula volta verso la membrana basale. In sezioni trasverse del tubulo ghiandolare, la membrana plasmatica all'apice della cellula continua direttamente nei canalicoli intracellulari. Questi si portano profondamente nella cellula e presentano

alla loro superficie interna un grande numero di microvilli. Al di sotto dei microvilli che si proiettano nel lume del capillare di secrezione intracellulare si trova il cosiddetto *sistema tubulovescicolare*. È questo un insieme di tubuli avvolti su se stessi e di vescicole che sono in comunicazione con il lume del capillare e che, in seguito a stimoli che promuovono la secrezione acida, consente un notevole ampliamento della superficie del capillare di secrezione, ben superiore a quello dato dai soli microvilli. Lo spazio tra cellule contigue è chiuso all'apice da quadri di chiusura; le cellule sono unite a quelle vicine da piccoli desmosomi. Si ritiene che il luogo di formazione dell'acido cloridrico sia la membrana plasmatica che delimita i canalicoli (superficie secernente). Il grande numero (e la ricchezza in creste) dei mitocondri fornisce alla cellula l'energia per il trasporto attivo di ioni che è necessaria ai fini della produzione di acido cloridrico. L'acido cloridrico ha il compito di denaturare le proteine e di portare il pH del succo gastrico al valore adatto (circa pH 2) perché dal pepsinogeno si formi pepsina e questa agisca a livello ottimale. Le cellule delomorfe secernono anche il *fattore intrinseco* che, come già si è accennato, è una glicoproteina capace di legare la vitamina B12 presente negli alimenti, rendendola in tal modo assorbibile a livello dell'intestino tenue. Un difetto nella produzione di fattore intrinseco (di solito connesso a ipocloridria, come si osserva nelle gastriti atrofiche) determina un'avitaminosi B12, che si manifesta con le caratteristiche cliniche dell'*anemia perniciosa.*

Cellule endocrine

Le cellule endocrine, più numerose nelle ghiandole gastriche propriamente dette che in quelle cardiali, sono le *cellule enterocromajfini* o *argentaffini* che producono serotonina (5-idrossitriptamina) capace di stimolare la contrazione della muscolatura liscia. Le cellule argentaffini sono ricche di granuli elettronopachi e presentano un apparato di Golgi e un reticolo endoplasmatico granulare discretamente sviluppati. Nella parete dei tubuli delle ghiandole gastriche propriamente dette si trovano altre cellule endocrine secernenti vari tipi di ormoni (per lo più polipeptidi) che sono attivi

sulla muscolatura e sulle ghiandole gastrointestinali. Questi ormoni (gastrina, serotonina, enteroglucagone, ecc.) e le cellule che li producono vengono considerati nella sezione che tratta del sistema endocrino gastroenteropancreatico.

Ghiandole piloriche

Nella parte pilorica dello stomaco le fossette gastriche sono particolarmente profonde e perciò le creste risultano alquanto alte e sottili (*creste villiformi*). Al loro fondo si aprono tubuli ghiandolari ramificati formati da cellule secernenti glicoproteine neutre. Queste cellule sono simili strutturalmente a quelle descritte nelle ghiandole cardiali; tra esse si trovano rare cellule delomorfe e cellule endocrine, soprattutto cellule G secernenti gastrina e cellule enterocromaffini secernenti serotonina. La gastrina prodotta dalle cellule G delle ghiandole piloriche ha soprattutto la funzione di stimolare la secrezione di acido cloridrico da parte delle cellule delomorfe delle ghiandole gastriche propriamente dette. Tra le cellule G delle ghiandole piloriche e le cellule delomorfe delle ghiandole del corpo e del fondo, esiste una vera e propria correlazione di tipo endocrino (paracrino), in quanto il contenuto in acido cloridrico del succo gastrico è in grado di influenzare, con la propria concentrazione, l'attività delle cellule secernenti gastrina.

La *muscularis mucosae* dello stomaco è più sviluppata che altrove nel canale alimentare; essa consiste di due strati, uno circolare (interno) e uno longitudinale (esterno). Dalla *muscularis mucosae*, cellule muscolari lisce isolate o in fascetti risalgono nel tessuto connettivo tra i tubuli ghiandolari e tra le fossette. La loro contrazione favorisce la fuoriuscita del secreto dai tubuli e dalle fossette. Nella lamina propria della mucosa si notano infine ammassi di linfociti che formano noduli linfoidi solitari. Questi accumuli linfoidi si estendono talvolta a occupare anche la tonaca sottomucosa e possono contenere follicoli secondari.

La *tonaca sottomucosa* aderisce intimamente alla mucosa e più lassamente alla muscolare. È costituita da tessuto connettivo lasso con fibre elastiche e cellule adipose. Vi si trova il *plesso nervoso sottomucoso* (di Meissner).

La *tonaca muscolare* è particolarmente spessa in tutta la parete dello stomaco. Tra lo strato longitudinale esterno e quello circolare interno si interpone uno strato di *fibre oblique*. Esse sono poste alla superficie interna dello strato circolare e si aprono a ventaglio dall'incisura cardiale verso la grande curvatura; non si trovano quindi nella piccola curvatura e nella regione pilorica. In quest'ultima regione è particolarmente sviluppato lo strato interno (circolare) il quale, a livello del passaggio tra piloro e duodeno, forma lo sfintere pilorico che solleva le tonache sottomucosa e mucosa in un rilievo pseudovalvolare. Nello spessore della tonaca muscolare si trova il plesso nervoso mienterico (di Auerbach).

La *tonaca sierosa* è data dal peritoneo costituito dal mesotelio e da uno strato sottomesoteliale di connettivo denso, uniti alla tonaca muscolare da una sottosierosa. La sottosierosa è particolarmente lassa e sviluppata in corrispondenza delle due curvature gastriche dove accoglie nel proprio spessore vasi, nervi e linfonodi.

VASI E NERVI

Lo stomaco è un organo riccamente vascolarizzato. Le *arterie* che lo provvedono sono: *l'arteria gastrica destra e l'arteria gastroepiploica destra*, rami dell'arteria gastroepatica; *l'arteria gastrica sinistra, gastroepiploica sinistra e le arterie gastriche brevi*, rami dell'arteria lienale. Le arterie gastriche destra e sinistra decorrono l'una verso l'altra lungo la piccola curvatura, in seno alla tela sottosierosa e, anastomizzandosi a pieno canale, formano un'arcata; ugualmente si comportano le arterie gastroepiploiche destra e sinistra lungo la grande curvatura. Le arterie gastriche brevi si portano al fondo dello stomaco decorrendo nello spessore del legamento gastrolienale. Rami collaterali che originano dalle arcate arteriose della piccola e della grande curvatura decorrono sotto la tonaca sierosa sulle pareti anteriore e posteriore dello stomaco, perpendicolarmente all'asse maggiore dell'organo; da questi originano ramuscoli che attraversano la tonaca muscolare per portarsi nella sottomucosa dove formano un ricco plesso. Dalla rete sottomucosa traggono infine origine arteriole dirette alla tonaca muscolare e alla tonaca mucosa. Queste ultime, di tipo terminale, danno origine a reti capillari che sono disposte attorno ai corpi ghiandolari e giungono in contatto con l'epitelio di rivestimento, assumendo qui il carattere di sinusoidi.

Le *vene* traggono origine dalla rete capillare sottoepiteliale, formano tra il fondo delle ghiandole e la *muscularis mucosae* una rete venosa sottoghiandolare, poi un plesso più cospicuo in sede sottomucosa al quale affluiscono anche le vene della tonaca muscolare. Le vene efferenti di tale plesso attraversano la tonaca muscolare, si fanno sottosierose e, seguendo i rami arteriosi dei quali sono satelliti, fanno capo, lungo la piccola curvatura, alla *vena coronaria dello stomaco* e alla *vena pilorica*, lungo la grande curvatura alle *vene gastroepiploiche destra e sinistra*, in corrispondenza del fondo alle *vene gastriche brevi*. Tutte queste vene sono affluenti della vena porta o direttamente (come la vena coronaria dello stomaco) o indirettamente tramite la vena mesenterica superiore (che riceve la vena gastroepiploica destra) o la vena lienale (che riceve la vena gastroepiploica sinistra). Alcuni rami venosi della regione cardiale e della faccia posteriore del fondo dello stomaco defluiscono nelle vene

esofagee, nelle vene diaframmatiche inferiori e nelle vene surrenali, tributarie della vena cava inferiore. Si realizza pertanto, a questo livello, un dispositivo anastomotico fra sistema portale e sistema venoso generale.

I *vasi linfatici* traggono origine nella tonaca mucosa fra i tubuli ghiandolari e formano nella tonaca sottomucosa un abbondante plesso nel quale drenano anche i linfatici della tonaca muscolare. Dal plesso sottomucoso emergono vasi linfatici efferenti che attraversano la tonaca muscolare, confluiscono in vasi maggiori sottosierosi e si dirigono in parte verso la piccola curvatura, in parte verso la grande curvatura per raggiungere i linfonodi gastrici superiori e inferiori. Più precisamente, i collettori linfatici provenienti dalle regioni della piccola curvatura raggiungono i linfonodi satelliti dell'arteria gastrica sinistra (linfonodi gastrici superiori); quelli provenienti dalle regioni della grande curvatura si portano ai linfonodi satelliti dell'arteria gastroepiploica destra (linfonodi gastrici inferiori) e ai linfonodi pilorici; infine, quelli provenienti dal fondo dello stomaco fanno capo ai linfonodi lienali.

I *nervi* dello stomaco sono rappresentati dai nervi vaghi del parasimpatico bulbare e da rami del simpatico toracolombare. I nervi vaghi destro e sinistro formano sotto la tonaca sierosa, in prossimità della piccola curvatura, due plessi: il *plesso gastrico anteriore* che fornisce rami alla parete anteriore e il *plesso gastrico posteriore* che innerva la parete posteriore. I rami del simpatico che provengono dal 5°-8° segmento toracico del midollo spinale si portano al plesso celiaco; da questo, fibre postgangliari seguono l'arteria gastrica sinistra lungo la piccola curvatura e le arterie gastroepiploiche lungo la grande curvatura, formando due plessi, il *plesso gastrico superiore* e il *plesso gastrico inferiore*. I rami nervosi parasimpatici e simpatici si anastomizzano nella sottosierosa. Nella parete del viscere, le fibre parasimpatiche e quelle simpatiche formano plessi nervosi intramurali contenenti piccoli gangli e minuti raggruppamenti di cellule nervose appartenenti al metasimpatico. Si descrivono un *plesso mienterico* (di Auerbach) situato nello spessore della tonaca muscolare e un *plesso sottomucoso* (di Meissner) posto nella tonaca sottomucosa che contribuiscono a regolare la funzione motoria e l'attività secretiva dell'organo. Il parasimpatico stimola l'attività secretiva e quella

motoria, il simpatico conduce impulsi inibitori. Fibre sensitive viscerali provenienti dalle pareti dello stomaco si portano al 7°-8° segmento toracico del midollo spinale.

ANATOMIA RADIOLOGICA

L’esame radiologico dello stomaco a pieno riempimento e in stazione eretta permette di valutare forma, volume e direzione dell'organo normale nel vivente.

Esistono tre varietà morfologiche legate al tipo costituzionale dell'individuo: stomaco verticale, a uncino, nel normotipo; stomaco allungato, a sifone, nel longitipo; stomaco obliquo, a corno di torello, nel brachitipo. La tonicità delle pareti dell'organo gioca un ruolo fondamentale nel determinare queste varietà morfologiche.

L’aspetto radiologico di più frequente riscontro è la forma cosiddetta a uncino; lo stomaco si presenta come un grosso cilindro allungato verticalmente nell'ipocondrio sinistro, al lato delle ultime vertebre toraciche e delle prime lombari; nella sua porzione inferiore è ripiegato a destra e un poco in alto a formare un angolo, l’angolo gastrico, retto o leggermente acuto; il piloro si trova a destra della linea mediana, all'altezza della 1° o 2° vertebra lombare. Nella forma cosiddetta a sifone la piccola tuberosità può scendere fino alla 5° vertebra lombare e oltre, e l'angolo gastrico è sempre acuto; al contrario, nella forma a corno di torello lo stomaco occupa una posizione costantemente alta: il suo asse principale ha direzione obliqua, in basso e a destra, venendo a mancare l'angolo gastrico.

Variazioni di forma e di direzione dello stomaco si osservano nello stesso soggetto in rapporto con la posizione. Nella posizione supina, l'aspetto radiologico dell'organo richiama molto da vicino la forma tipica delle descrizioni anatomiche.

L’osservazione radiologica dello stomaco permette di distinguere tre parti principali a differente significato anatomofunzionale: una parte superiore che corrisponde al fondo, normalmente occupata da gas (bolla gastrica), la cui presenza svolge al contempo una funzione di regolazione della pressione endogastrica e una funzione di contenzione, impedendo il reflusso dallo stomaco nell'esofago; una parte media, corrispondente al corpo, caratterizzata da un'attività peristaltica, a funzione convogliatrice in direzione della parte antropilorica; una parte antropilorica, corrispondente alla parte pilorica che ha funzione evacuatrice in direzione del duodeno ed è caratterizzata da contrazioni

concentriche della muscolatura con formazione temporanea di uno sfintere funzionale preantrale con il compito di impedire il reflusso del contenuto (chimo) verso il corpo dello stomaco durante la fase espulsiva.

L'orifizio pilorico si dimostra radiologicamente solo nelle fasi di svuotamento del viscere in forma di un sottile e breve tragitto opaco che collega lo stomaco al duodeno; a piloro chiuso lo stomaco appare terminare a fondo cieco, separato dal bulbo duodenale da un setto radiotrasparente corrispondente alla sporgenza endoluminale dello sfintere pilorico.

TUMORI DELLO STOMACO

INCIDENZA E MORTALITÀ

Il cancro dello stomaco occupa per *incidenza* il terzo posto dopo il carcinoma del polmone e del colon-retto nell'uomo e dopo il carcinoma della mammella e del colon-retto nella donna. La *mortalità* per cancro dello stomaco in Italia è di 23,8 casi per 100 000 persone, con un totale di 14 000 decessi per anno. Questa neoplasia è in diminuzione nei paesi a più alto livello socioeconomico nei quali si abbandonato l'uso di cibi conservati sotto sale o affumicati e nei quali è aumentato il consumo di alimenti conservati in frigorifero. La sua incidenza è, inoltre, minore nelle popolazioni che consumano frutta e verdure fresche.

FATTORI DI RISCHIO

I principali *fattori di rischio* sono i seguenti:

1. *Età*. L'incidenza del cancro dello stomaco aumenta progressivamente passando da meno di 1 caso su 100 000 dopo 35 anni a 96,1 casi su 100 000 dopo 85 anni;
2. *Sesso*. Il rischio nel sesso maschile è 2,2 volte superiore al rischio nel sesso femminile. Tale dato, inoltre, pur conservando la stessa tendenza, varia ampiamente a seconda delle diverse aree geografiche. Di preferenza sono colpiti i maschi delle classi con basso tenore di vita che vivono nelle aree urbane;
3. *Dieta*. È ormai riconosciuto che i fattori dietetici giocano un ruolo fondamentale nella genesi di questa neoplasia. In particolare, sembra che le vitamine, soprattutto la vitamina C e la vitamina E, abbiano un ruolo protettivo, mentre i nitriti e i nitrati presenti negli alimenti conservati abbiano un ruolo favorente;
4. *Patologia gastrica associata*. Malattie dello stomaco associate a un rischio neoplastico maggiore, tali da poter essere considerate condizioni predisponenti, sono la metaplasia

intestinale, i polipi adenomatosi, i polipi iperplastici, la gastrite atrofica, l'anemia perniciosa e l'acrolidria. La trasformazione di un'ulcera peptica gastrica in neoplasia viene ritenuta un'evenienza rara. Al momento, non è stato ancora chiarito il rapporto tra infezione gastrica da Helicobacter pylori e cancro dello stomaco. Questo agente patogeno viene considerato responsabile della gastrite cronica che, a sua volta, evolve in metaplasia intestinale; quest'ultima è una condizione precancerosa.

QUADRO CLINICO E MODALITÀ DI PROGRESSIONE

La neoplasia può insorgere in tutti i segmenti gastrici anche se le sedi più frequenti sono l'*antro* e la *piccola curvatura*. La diagnosi è posta, in genere, quando la neoplasia è in fase avanzata, dal momento che il tumore può crescere raggiungendo grosse dimensioni senza ostruire il lume. Inoltre, i sintomi iniziali, vaghi e non allarmanti, sono facilmente attribuiti dal paziente a errori dietetici, a nervosismo e ansietà. Per tutte queste ragioni la *diagnosi* è *spesso tardiva*. Sintomo comune è l'*anemia* dovuta a perdita di sangue per erosione della mucosa gastrica o a coesistenza di atrofia gastrica con conseguente anemia perniciosa. Possono essere presenti sintomi dispeptici, dolore, peso epigastrico, nausea e senso di ripienezza. La disfagia e il vomito postprandiale sono indicativi dell'ostruzione del cardias e del piloro. Ematemesi e melena si verificano quando si ha il coinvolgimento di un grosso vaso o la necrosi di zone ampie della parete. La crescita tumorale è lenta e insidiosa e, una volta superate le pareti gastriche, può coinvolgere l'esofago e il duodeno, dando luogo a *diffusione per continuità*, e il pancreas, l'omento, il lobo sinistro del fegato, il diaframma, la milza e il peritoneo, dando luogo a *diffusione per contiguità*. Fegato, polmone, ossa e SNC sono sedi di metastatizzazione per *via ematica*. L'esfoliazione di cellule tumorali nel cavo peritoneale determina ascite, carcinosi peritoneale determina ascite, carcinosi peritoneale e, nella donna, coinvolgimento delle ovaie *(tumore di Krukenberg)*. L'alta mortalità del Carcinoma Gastrico è legata alla storia naturale della malattia, con manifestazioni cliniche che si evidenziano solo tardivamente, in uno stadio spesso già avanzato,

quando l’estensione loco-regionale e/o la metastatizzazione a distanza rendono la malattia inoperabile.

ANATOMIA PATOLOGICA

Il cancro gastrico si presenta con diversi *aspetti macroscopici*:

1. *Vegetante*. Tale aspetto è determinato da una crescita esuberante che determina la protrusione a "cavolfiore" della neoplasia nel lume gastrico;
2. *Ulcerato*. Si realizza quando la massa tumorale va in necrosi, determinando l'ulcerazione. In presenza di tale aspetto è necessario porre la diagnosi differenziale con l'ulcera gastrica;
3. *Infiltrante*. È causato dalla crescita neoplastica che coinvolge diffusamente le pareti dello stomaco. Quando è interessato tutto lo stomaco, si determina la cosiddetta *linite plastica.*

L'aspetto *istopatologico* è rappresentato è rappresentato dall'adenocarcinoma nel 90% dei casi e da sarcomi quali linfoma e leiomiosarcoma nei rimanenti casi. In rapporto al *grado d'infiltrazione* si hanno il cancro gastrico *iniziale* (early gastric cancer) e il cancro gastrico *avanzato*, a seconda che l'infiltrazione parietale sia contenuta o superi la sottomucosa.

ADENOCARCINOMI GASTRICI

L'adenocarcinoma è la neoplasia maligna dello stomaco più comune, e rappresenta oltre il 90% di tutti i tumori dello stomaco. I primi sintomi somigliano a quelli della gastrite cronica e comprendono dispepsia, disfagia e nausea. La conseguenza è che spesso questi tumori sono scoperti quando sono già a uno stadio avanzato, quando sintomi quali perdita di peso, anoressia, alterazioni dell'alvo, anemia ed emorragia sollecitano ulteriori indagini diagnostiche.

Epidemiologia

L'incidenza del tumore allo stomaco varia molto a livello geografico. In Giappone, Cile, Costa Rica ed Europa orientale l'incidenza è fino a 20 volte superiore che in Nord America, Nord Europa, Africa e Sud-Est asiatico. I programmi di screening endoscopico di massa possono essere utili nelle regioni a elevata incidenza, quali il Giappone, dove per il 35% i nuovi casi identificati sono *carcinomi gastrici*

precoci, ossia tumori limitati alla mucosa e sottomucosa. Sfortunatamente i programmi di screening di massa non sono convenienti nelle regioni a bassa incidenza, e i casi identificati precocemente in Nord America e Nord Europa sono meno del 20%.

Negli Stati Uniti, *l'incidenza di carcinoma gastrico è scesa di oltre l'85% durante il XX secolo*. Nel 1930 l'adenocarcinoma dello stomaco era la causa più comune di morte per cancro negli Stati Uniti e rimane tuttora una delle principali cause di morte per cancro a livello mondiale, anche se oggi rappresenta meno del 2,5% di quelle negli Stati Uniti. Cali simili sono stati riferiti in numerosi altri Paesi occidentali e questo suggerisce una responsabilità dei fattori ambientali e alimentari". A sostegno di questa conclusione, gli studi su emigranti da regioni ad alto rischio ad altre a basso rischio hanno mostrato che l'incidenza di carcinoma gastrico negli immigranti di seconda generazione è simile a quella del loro nuovo Paese di residenza.

La causa della riduzione globale di tumore dello stomaco è sconosciuta. Una possibile spiegazione è la riduzione nel consumo di cancerogeni alimentari, come le sostanze con azoto nitroso e il benzo[a]pirene, dell'impiego di sale e affumicatura per la conservazione dei cibi e la notevole disponibilità di refrigerazione. Al contrario, l'aumento dell'assunzione di vegetali verdi a foglia larga e di agrumi, contenenti antiossidanti come l'acido ascorbico (vitamina C), l'alfa-tocoferolo (vitamina E) e il betacarotene, reso possibile dal miglioramento delle reti di trasporto alimentare, è inversamente correlato all'insorgenza di cancro gastrico.

Il carcinoma gastrico è più comune nelle classi socioeconomiche più basse e negli individui affetti da *atrofia mucosa multifocale e metaplasia intestinale*. La PUD non aumenta il rischio di cancro dello stomaco, ma i pazienti che hanno subito *gastrectomie parziali* a causa della PUD hanno un rischio leggermente maggiore di sviluppare il cancro nel moncone gastrico residuo in seguito a ipocloridria, reflusso biliare e gastrite cronica. Sebbene l'incidenza globale dell'adenocarcinoma gastrico sia in calo, *il tumore del cardias gastrico è in aumento*. Questo fatto è probabilmente collegato all'esofago di Barrett e può riflettere un aumento dell'incidenza di MRGE cronica e obesità. A sostegno di questa

presunta patogenesi comune, l'adenocarcinoma esofageo distale e quello del cardias gastrico hanno morfologia, comportamento clinico e risposta terapeutica simili.

Patogenesi

Benché la maggior parte dei tumori gastrici non sia ereditaria, le mutazioni identificate nel carcinoma gastrico familiare hanno dato un importante contributo alla comprensione dei meccanismi della cancerogenesi nei casi sporadici. Le mutazioni nella catena germinale in CDH1, che codifica per la E-caderina, una proteina che contribuisce all'adesione intercellulare epiteliale, sono associate a carcinomi gastrici familiari, solitamente del tipo diffuso. Le mutazioni in CDH1 sono presenti in circa il 50% dei casi sporadici di carcinomi gastrici diffusi, mentre l'espressione dell'E-caderina è drasticamente ridotta negli altri, spesso per metilazione del promotore di CDH1. *Di conseguenza, la perdita della funzione dell'E-caderina sembra un momento chiave nello sviluppo del carcinoma gastrico diffuso*. In particolare, le mutazioni di CDH1 sono comuni anche nel carcinoma mammario lobulare sporadico e familiare, che tende anche a infiltrarsi sotto forma di cellule singole, e gli individui con mutazioni del BRCA2 hanno un rischio maggiore di sviluppare un tumore diffuso dello stomaco.

Al contrario dei carcinomi gastrici diffusi, gli individui affetti da FAP hanno maggiore rischio di sviluppare un carcinoma gastrico di tipo intestinale, soprattutto in Giappone. Ciò implica un'interazione tra assetto genetico dell'ospite e fattori ambientali, dal momento che il rischio di carcinoma gastrico è meno elevato negli individui affetti da FAP che risiedono in zone a ridotta incidenza di tale tumore. Anche le mutazioni nella ß-catenina, una proteina che si lega sia all'E-caderina sia all'APC (Adenomatous Polyposis Coli), e l'instabilità dei microsatelliti e l'ipermetilazione di diversi geni tra cui TGFßRII, BAX, IGFRH, ep16/INK4a sono state descritte nei carcinomi gastrici sporadici di tipo intestinale.

Varianti genetiche dei geni proinfiammatori e della risposta immunitaria, compresi quelli che codificano per IL-IB, TNF, IL-10, IL-8, e recettore Toll-simile 4 (TLR4), sono associate a un rischio elevato di carcinoma gastrico quando sono accompagnate da infezione da *H. pylori*, e le mutazioni p53 sono presenti nella maggior parte dei tumori gastrici sporadici di entrambi i tipi istologici. Di conseguenza, sebbene specifiche sequenze di eventi non siano state definite, risulta chiaro che l'infiammazione cronica promuove la progressione neoplastica.

Morfologia

La classificazione degli adenocarcinomi gastrici avviene in base alla loro posizione nello stomaco e, soprattutto, alla loro morfologia macroscopica e istologica. La maggior parte degli adenocarcinomi gastrici colpisce l'antro gastrico; la piccola curvatura è coinvolta più spesso della grande. I tumori gastrici a morfologia *intestinale* tendono a formare tumori voluminosi costituiti da strutture ghiandolari, mentre i tumori con una modalità di crescita infiltrativa *diffusa* sono costituiti più spesso da *cellule a castone*. Sebbene gli adenocarcinomi di tipo intestinale possano penetrare nella parete gastrica, in genere crescono lungo fronti ampi e coesivi a formare una massa esofitica o un tumore ulcerato. Le cellule neoplastiche spesso mostrano vacuoli apicali di mucina, sostanza che può abbondare anche nei lumi delle ghiandole tumorali. Al contrario, il carcinoma gastrico diffuso è costituito in genere da cellule scarsamente coesive che non formano ghiandole, ma hanno invece grossi vacuoli mucinosi che espandono il citoplasma e spingono il nucleo verso la periferia, creando così una *cellula a castone*.

Queste cellule infiltrano la mucosa e la parete dello stomaco singolarmente o in piccoli gruppi, e ciò rende le cellule tumorali facilmente confondibili con quelle infiammatorie, ad esempio i macrofagi, ai bassi ingrandimenti. Il rilascio di mucina extracellulare in entrambi i tipi di tumore gastrico può portare alla formazione di grossi *laghi di muco* che dissecano i piani tissutali.

Può essere difficile apprezzare una massa nel carcinoma gastrico diffuso, ma spesso questi tumori infiltrativi evocano una reazione *desmoplastica* che irrigidisce la parete gastrica e può fornire un

prezioso indizio diagnostico. Quando sono presenti grosse aree di infiltrazione, l'appiattimento diffuso delle pliche e una parete rigida e ispessita possono dare un aspetto a *otre* detto *linite plastica*. Anche i tumori della mammella e del polmone che metastatizzano allo stomaco possono creare un aspetto simile alla linite plastica.

Caratteristiche cliniche

Il carcinoma gastrico di tipo intestinale predomina nelle regioni ad alto rischio e si sviluppa da lesioni precancerose, compresi displasia piatta e adenomi. Lietà media della comparsa è di 55 anni, e il rapporto maschio-femmina è di 2:1. Al contrario, l'incidenza del carcinoma gastrico diffuso è relativamente uniforme nei vari Paesi, non sono state identificate lesioni precancerose e la malattia si presenta con frequenza simile negli uomini e nelle donne. In particolare, *la notevole diminuzione nell'incidenza del tumore allo stomaco vale solamente per il tipo intestinale*, maggiormente associato alla gastrite atrofica e alla metaplasia intestinale. Di conseguenza, attualmente le incidenze dei carcinomi gastrici di tipo intestinale e diffuso sono simili.

La profondità dell'invasione e l'entità delle metastasi linfonodali e a distanza al momento della diagnosi rimangono i principali fattori prognostici per il tumore allo stomaco. Nei casi avanzati, il carcinoma gastrico può essere identificato prima per le sue metastasi al linfonodo sentinella sovraclaveare, anche detto *linfonodo di Virchow*.

I tumori allo stomaco possono anche metastatizzare alla regione periombelicale a formare un nodulo sottocutaneo detto *nodulo di suor Mary Ioseph*, dal nome dell'infermiera che per prima identificò questa lesione come marcatore di carcinoma metastatico. È infine caratteristica del carcinoma gastrico l'invasione locale del duodeno, del pancreas e del retroperitoneo. In questi casi, in genere gli sforzi si concentrano sulla chemioterapia o radioterapia e sulle cure palliative. Tuttavia, quando possibile, per l'adenocarcinoma gastrico l'asportazione chirurgica rimane la terapia preferita. Dopo l'asportazione chirurgica, il tasso di sopravvivenza a 5 anni del tumore gastrico precoce può superare il 90%, anche in presenza di metastasi linfonodali. Al contrario, il tasso di sopravvivenza a 5 anni del tumore

gastrico avanzato rimane al di sotto del 20%. A causa dello stadio avanzato in cui normalmente si identificano i carcinomi gastrici negli Stati Uniti, la sopravvivenza complessiva a 5 anni è inferiore al 30%.

LINFOMI

Sebbene i linfomi extranodali possano svilupparsi praticamente in qualunque tessuto, il loro sviluppo è più comune nel tratto GI, in particolare nello stomaco. Nei riceventi di trapianti allogenici di midollo osseo 0 d'organo, l'intestino è anche la sede di più frequenti linfoproliferazioni di linfociti B positivi al virus di Epstein-Barr, poiché i deficit di funzionalità T cellulare causati da immunosoppressori orali (ad es. ciclosporina) sono al loro massimo nelle sedi intestinali di assorbimento dei farmaci. Quasi il 5% di tutte le neoplasie maligne dello stomaco è costituito da linfomi primari e, di questi, i più comuni sono i linfomi a cellule B indolenti della zona marginale extranodale. Nell'intestino queste neoplasie sono spesso definite linfomi *del tessuto linfoide associato a mucosa (MALT), o MALTomi*.

Patogenesi

I linfomi a cellule B della zona marginale extranodale si sviluppano solitamente nelle sedi di infiammazione cronica. Possono avere origine nel tratto GI nelle sedi di MALT preesistente, ad esempio le placche di Peyer dell'intestino tenue, anche se più spesso si sviluppano nei tessuti normalmente privi di tessuto linfoide organizzato. La causa più comune di infiammazione "prolinfomatosa" nello stomaco è l'infezione cronica da *H. pylori*, che si trova in associazione alla maggior parte dei casi di MALToma gastrico. Come per altri linfomi di basso grado, i MALTomi si possono trasformare in tumori più aggressivi istologicamente identici ai linfomi diffusi a grandi cellule B.

La principale evidenza che lega la gastrite da *H. pylori* al MALToma è che l'eliminazione dell'infezione con gli antibiotici induce una remissione durevole con bassi livelli di recidive nella maggior parte dei pazienti. Le caratteristiche istologiche in grado di prevedere eventuali insuccessi

dell'antibioticoterapia comprendono la trasformazione in linfoma a grandi cellule, l'invasione tumorale della tonaca muscolare propria o oltre, e il coinvolgimento linfonodale. Al MALToma gastrico sono associate tre traslocazioni, t(11;18) (q2I;q21) e le meno comuni t(1;14)(p22;q32) et(14;l8)(q32;q21). Queste sono anche altamente predittive dell'insuccesso nella risposta. La traslocazione t(11;18)(q21;q2I) unisce il gene 2 (API2) inibitore dell'apoptosi sul cromosoma 11 con il gene "mutato nel linfoma di MALT, o gene MLT sul cromosoma 18. Ciò crea un gene di fusione chimerica API2-MLT che codifica per una proteina di fusione API2-MLT. Le traslocazioni t(14;18) (q32;q21) e t(1;14) (p22;q32) causano un aumento dell'espressione rispettivamente delle proteine intatte MLT e BCL10. Anche se alcuni dettagli rimangono incerti, ciascuna traslocazione produce lo stesso effetto netto, l'attivazione costitutiva di NF-KB, un fattore di trascrizione che promuove la crescita e la sopravvivenza dei linfociti B. È importante notare che l'attivazione antigenedipendente di NF-KB nei linfociti B e T normali richiede sia BCL10 sia MLT, che lavorano insieme in una via a valle dei recettori per l'antigene B e T cellulare. Nei MALTomi, in cui mancano queste traslocazioni, infiammazione indotta da *H. pylori* può stimolare l'attivazione di NF-KB attraverso la via MLT/BCL10. In questi tumori, l'eliminazione dello stimolo immunitario *(H. pylori)* produce la downregulation di NF-KB, portando così alla regressione del tumore. Al contrario, NF-KB è costitutivamente attivo nei tumori che portano delle traslocazioni che coinvolgono MLT 0 BCL10, per cui l'eliminazione di *H. pylori* non ha alcun effetto. Ulteriori alterazioni genetiche, quali la disattivazione dei geni oncosoppressori che codificano p53 e p16, possono portare alla trasformazione dei MALTomi gastrici in linfomi a cellule B diffusi di grosse dimensioni dotati di notevole aggressività.

Morfologia

Dal punto di vista istologico, il MALToma gastrico assume la forma di un denso infiltrato linfocitario nella lamina propria. Tipicamente, i linfociti neoplastici si infiltrano nelle ghiandole gastriche in

maniera focale a creare *lesioni linfoepiteliali* diagnostiche. Possono essere presenti follicoli B cellulari reattivi e, nel 40% circa dei tumori, si osserva una differenziazione plasmacellulare. Occasionalmente le cellule tumorali mostrano ampio citoplasma pallido, una caratteristica definita alterazione "monocitoide".

Come per altri tumori di linfociti B maturi, i MALTomi esprimono i marcatori dei linfociti B CD19 e CD20. Non esprimono invece CD5 e CD10, e sono positivi per CD43 in circa il 25% dei casi, una caratteristica insolita che può rivelarsi utile a livello diagnostico. Nei casi in cui manchino le lesioni linfoepiteliali, la monoclonalità è dimostrabile dall'espressione limitata della catena leggera dell'immunoglobulina k o λ dall'identificazione molecolare di riorganizzazioni dell'lgH clonale. L'analisi citogenetica molecolare (ad es. ibridizzazione a fluorescenza in situ) viene utilizzata sempre di più per identificare tumori con traslocazioni che predicono una resistenza alla terapia.

Caratteristiche cliniche

I sintomi più comuni sono la dispepsia e il dolore epigastrico, ma possono anche presentarsi ematemesi, melena e sintomi costituzionali quali calo ponderale. Poiché spesso coesistono i MALTomi gastrici e la gastrite da *H. pylori*, aventi sintomi clinici e aspetto endoscopico simili, possono sorgere difficoltà diagnostiche, soprattutto nei campioni bioptici di piccole dimensioni. I linfomi GI possono anche estendersi come piccoli noduli discreti o infiltrarsi diffusamente nella parete.

TUMORI CARCINOIDI

I tumori carcinoidi si sviluppano dalle componenti diffuse del sistema endocrino. La maggior parte si trova nel tratto GI, e oltre il 40% si forma nelfintestino tenue. L'albero tracheobronchiale e i polmoni sono le altre sedi più spesso coinvolte. I carcinoidi gastrici possono essere associati a iperplasia delle cellule endocrine, gastrite atrofica cronica e sindrome di Zollinger-Ellison. Il termine *carcinoide*, o "carcinoma-simile," fu utilizzato perché questi tumori tendono ad avere un decorso

clinico più indolente dei carcinomi GI. I carcinoidi sono considerati *carcinomi neuroendocrini ben differenziati*. I carcinoidi all'interno del tratto GI derivano dalle cellule endocrine che rilasciano ormoni peptidici e non peptidici per coordinare la funzione intestinale.

Morfologia

ln linea generale, i carcinoidi sono masse intra- murali o sottomucose che creano piccole lesioni polipoidi. La mucosa sovrastante può essere integra o ulcerata mentre il tumore può infiltrare in profondità fino a invadere il mesentere. l carcinoidi tendono a essere gialli o marrone chiaro e sono molto solidi a causa di una intensa reazione desmoplastica in grado di provocare strozzature intestinali e occlusioni. Dal punto di vista istologico, i carcinoidi sono costituiti da isole, trabecole, filamenti, ghiandole o strati di cellule uniformi, con un citoplasma scarso, eosinofilo e granulare, e un nucleo punteggiato rotondo od ovoidale. Nella maggior parte dei tumori vi è pleomorfismo minimo, mentre in rari casi possono essere presenti anaplasia, attività mitotica e necrosi. La colorazione immunoistochimica è tipicamente positiva per i marcatori granulari endocrini, quali sinaptofisina e cromogranina A.

Caratteristiche cliniche

Queste neoplasie possono comparire a qualsiasi età, ma mostrano un picco di incidenza nella sesta decade. I sintomi sono determinati dagli ormoni prodotti. Ad esempio, i tumori producenti gastrina possono causare la sindrome di Zollinger-Ellison, mentre quelli iliaci possono provocare la sindrome da carcinoide, caratterizzata da vampate cutanee, sudorazione, broncospasmo, dolore addominale con coliche, diarrea e fibrosi della valvola cardiaca destra. La *sindrome da carcinoide* si verifica in meno del 10% dei pazienti ed è causata da sostanze vasoattive secrete dal tumore nel circolo sistemico. Quando i tumori sono confinati all'intestino, le sostanze vasoattive rilasciate sono metabolizzate dal fegato in forme inattive, un effetto “di primo passaggio” simile a quello esercitato sui farmaci ad

assunzione orale. In genere la sindrome da carcinoide richiede la secrezione ormonale da parte dei tumori in un circolo venoso non portale, per cui è *fortemente associata a malattia metastatica*.

TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI

Nello stomaco può insorgere un'ampia varietà di neoplasie mesenchimali. Molti devono il loro nome al tipo di cellula a cui assomigliano di più; ad esempio i tumori della muscolatura liscia sono detti *leiomiomi* o *leiomiosarcomi*, quelli delle guaine nervose *schwannomi*, e quelli che assomigliano a corpi glomici nel letto ungueale e in altri siti sono detti *tumori glomici,* sono tutti tumori rari. Il *tumore stromale GI (GIST)* è il tumore mesenchimale più comune dell'addome, e la maggior parte di essi si verifica nello stomaco. Il termine stromale riflette la confusione storica sull'origine di questo tumore.

Epidemiologia

In generale, i GIST sono leggermente più comuni negli uomini. Il picco di età per la diagnosi di GIST nello stomaco è di circa 60 anni, e meno del 10% si presenta in individui al di sotto dei 40 anni. Considerando i GIST rari nei bambini, alcuni sono legati alla *triade di Carney*, una sindrome non ereditaria che si sviluppa principalmente nelle femmine giovani e comprende GIST gastrico, paraganglioma e condroma polmonare. Vi è poi una maggiore incidenza di GIST negli individui affetti da neurofibromatosi di tipo 1.

Patogenesi

Circa il *75-80% di tutti i casi di GISTpresenta mutazioni oncogene con acquisizione difunzione del gene che codifica per la tirosin-chinasi c-KIT*, il recettore per lo stem cell factor. Circa l'8% dei GIST presenta mutazioni che attivano una tirosin-chinasi affine, il recettore per il fattore di crescita piastrine-derivato α (PDGFRA).

Nei GIST sporadici, le mutazioni dei geni c-KIT e PDGFRA sono reciprocamente esclusive. Sembra che i GIST derivino da, o condividano una cellula staminale con le cellule interstiziali di Cajal, che si trovano nella tonaca muscolare propria e servono da cellule segnapassi per la peristalsi intestinale. Come i GIST, anche le cellule di Cajal esprimono il c-KIT (anche noto come CD117) e il CD34. È interessante il fatto che il GIST familiare, una patologia rara, è associato a mutazioni nella catena germinale di c-KIT o PDGFRA; questi pazienti che sviluppano GIST multipli, possono anche presentare un'iperplasia diffusa delle cellule di Cajal. La mutazione di c-KIT o di PDGFRA è un evento precoce nei GIST sporadici ed è identificabile nelle lesioni piccole fino a 3 mm. Le tirosin-chinasi costitutivamente attive del recettore di c-KIT e PDGFRA producono segnali intracellulari in grado di attivare le vie RAS e PI3K/AKT, promuovendo così la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali.

Morfologia

I GIST gastrici primari possono essere piuttosto grossi, con un diametro fino a 30cm. In genere formano una massa carnosa solitaria e ben circoscritta coperta da mucosa ulcerata o intatta, ma possono anche sporgere all'esterno verso la sierosa. Le metastasi possono assumere la forma di noduli sierosi multipli nella cavità peritoneale o di uno o più noduli nel fegato; la diffusione al di fuori dell'addome è rara. I GlST costituiti da sottili cellule allungate sono classificati come tipo a *cellule fusiformi*, mentre quelli dominati da cellule dall'aspetto epiteliale sono definiti *a cellule epitelioidi*; possono anche presentarsi combinazioni tra i due tipi. Il marcatore diagnostico più utile è il c-KIT, rilevabile dal punto di vista immunoistochimico nel 95% dei GIST gastrici.

Caratteristiche cliniche

I sintomi del GIST al suo esordio possono essere legati agli effetti della massa. Ulcerazioni della mucosa possono provocare emorragie e circa la meta degli individui affetti da GIST lamenta anemia o sintomi simili. I GIST possono anche essere scoperti come reperto accidentale durante imaging radiologico, endoscopia o chirurgia addominale effettuati per altre ragioni. La completa asportazione

chirurgica è la terapia primaria per i GIST gastrici localizzati. La prognosi è correlata a dimensioni del tumore, indice mitotico e posizione, *con i GIST gastrici un po' meno aggressivi di quelli che insorgono nell'intestino tenue*. Recidive o metastasi sono rare per i GIST gastrici al di sotto dei 5 cm, mentre sono comuni per i tumori mitoticamente attivi superiori ai 10 cm.

I pazienti con patologia metastatica, ricorrente o non asportabile spesso rispondono all'imatinib, un inibitore della tirosin-chinasi che inibisce c-KIT e PDGFRA, e risulta anche efficace nel sopprimere l'attività della chinasi BCR-ABL nella leucemia mieloide cronica. Lo sviluppo di una resistenza all'imatinib è molto spesso legato a mutazioni secondarie del c-KIT che ne limitano l'efficacia farmacologica.

METODICHE DIAGNOSTICHE

CARCINOMA GASTRICO

In presenza di un quadro clinico suggestivo per una patologia del tratto digestivo superiore è indispensabile l'esplorazione endoscopica o radiografica dell'esofago, dello stomaco e del duodeno. La definizione istopatologica è di importanza fondamentale per la diagnosi differenziale tra carcinoma e linfoma gastrico, non possibile con certezza in base ai dati macroscopici, e per la diagnosi dell'ECG, nel quale spesso l'esiguità delle lesioni consente solo di porre diagnosi endoscopica o radiologica di sospetto per una natura maligna delle stesse. L'esame endobioptico, unitamente all'attuale disponibilità di un'efficace terapia medica antiulcerosa, ha permesso di caratterizzare con precisione la natura benigna o maligna di una lesione ulcerata gastrica.

In presenza di un'ulcera gastrica è quindi d'obbligo l'endoscopia con prelievi bioptici, multipli anche in considerazione del fatto che è possibile la presenza di un carcinoma sui bordi di un'ulcera di natura peptica. Solo in caso di negatività per carcinoma dell'esame istologico della biopsia si potrà procedere a terapia medica con follow-up endobioptico. Il solo criterio della constatazione dell'avvenuta cicatrizzazione dell'ulcera non è sufficiente per una definizione di benignità della lesione, in quanto anche neoplasie ulcerate superficiali possono andare incontro a riparazione dopo terapia medica. Il

prelievo bioptico o citologico deve dunque essere praticato anche sulla cicatrice della pregressa ulcera gastrica.

L'indagine radiologica, pur con i limiti di un'impossibile definizione istopatologica, se eseguita accuratamente, in particolare con il metodo del doppio contrasto, ha anch'essa un alto indice diagnostico.

Le immagini fornite dalla radiologia e dall'endoscopia sono in funzione degli aspetti macroscopici del cancro avanzato e dell'ECG prima descritti. Una volta accertata la diagnosi di carcinoma gastrico, si deve valutare una sua eventuale diffusione regionale e a distanza. Dopo un accurato esame obiettivo del paziente e un'attenta analisi dei sintomi riferiti, è indicato un esame dell'addome con ecotomografia o con TC per ricreare eventuali sconfinamenti extragastrici della neoplasia con infiltrazione di organi circostanti, la presenza di linfoadenopatie metastatiche, di metastasi epatiche o di ascite non apprezzabili con l'esame obiettivo. Talora può essere indicata una laparoscopia esplorativa. In presenza di una localizzazione cardiale con esteso interessamento esofageo può essere utile lo studio del mediastino con TC. L'esame radiologico del torace permette di evidenziare eventuali metastasi polmonari. Laddove esista il sospetto di un'infiltrazione del colon trasverso si deve eseguire un clisma opaco o un esame colonscopico. Lo studio della lesione gastrica può essere completato con l'ecoendoscopia. Si tratta di un'indagine che consente una valutazione ecografica di contatto grazie a una sonda a ultrasuoni montata sull'estremità distale di un endoscopio.

L'ecoendoscopia permette di definire il grado di infiltrazione della parete gastrica (T) e di osservare l'eventuale presenza di linfonodi regionali patologici.

RADIOLOGIA ED ENDOSCOPIA

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

L’esperienza giapponese con le tecniche a doppio contrasto ha conseguito risultati eccellenti, in grado di definire con esattezza lesioni tra 5mm e 1 cm nel 73% dei casi. Con la tecnica a doppio contrasto le lesioni cardiofundiche vengono evidenziate meglio.

L’esame radiologico rimane un mezzo rapido, poco costoso, esente da rischi e di grande utilità. In Giappone, Maruyama riporta che su 235 carcinomi gastrici avanzati diagnosticati radiologicamente e sottoposti successivamente ad esame endoscopico-bioptico, il 94% fu confermato istologicamente; la frequenza dei carcinomi misconosciuti all’esame radiografico fu dell’1,5%, mentre con l’esame endoscopico questa salì al 4,5%. In un campione di 383 pazienti con carcinoma gastrico, la sensibilità dell’esame radiografico fu del 97,1% (falsi negativi 11/383=2.9%), e la sua specificità del 32.4% (falsi positivi 5629/17391); nello stesso periodo, la sensibilità dell’esame endoscopico fu del 98,8% (falsi negativi 7/601=1.2%) e la sua specificità del 39,7% (falsi positivi 2011/5060).

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

La biopsia è parte integrante dell’esame, e risulta più accurata ed agevole nei tumori esofitici, dove sono sufficienti un prelievo alla base e uno sull’apice della neoformazione, piuttosto che negli infiltranti, nei quali sono necessarie biopsie multiple e ripetute anche nello stesso punto. I prelievi dovrebbero essere da 4 a 10 poiché le probabilità di trovare un campione positivo per tessuto neoplastico aumentano progressivamente con il numero delle biopsie eseguite, fino ad arrivare al 99.8% con dieci prelievi.

ULTRASONOGRAFIA

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

Per quanto riguarda il paramentro T essa riesce ad individuare i 5 strati in cui è suddivisa la parete gastrica con la tipica immagine “a bersaglio”: il primo strato ad alta ecogenicità, più il secondo

ipoecogeno, corrispondono alla mucosa; il terzo strato, iperecogeno, corrisponde alla sottomucosa; il quarto strato di nuovo ipoecogeno, corrisponde alla muscolare propria, mentre il quinto, iperecogeno, rappresenta la sottosierosa e la sierosa. Modificazioni in senso patologico si evidenziano con l'ispessimento della parete gastrica in forma di espansione circolare o di massa solida, per lo più rotondeggiante o ovoidale.

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

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

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

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

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

L'endosonografia grandi aspettative ha suscitato, in grado di dare un giudizio millimetrico sul parametro T, grazie alla possibilità di riconoscere con grande precisione le cinque tuniche della parete gastrica. Sono molto ben definibili le dimensioni e la sede della neoplasia, la sua diffusione locale e

profondità di infiltrazione, il coinvolgimento degli organi vicini, la presenza di eventuali metastasi linfonodali nelle stazioni perigastriche.

Hiki riporta un'accuratezza diagnostica del 93% nei cancri limitati alla mucosa, e del 69,8% in quelli sottomucosi; l'accuratezza diagnostica della metodica riportata da questo autore è dell'82,9% per l'Early Cancer e dell'87% per l'Advanced; per la totalità della casistica di 221 casi esaminati, l'attendibilità è stata dell'84%.

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

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

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

TC

Esame di grande valore nelle neoplasie sconfinate dalla parete gastrica a comprimere o infiltrare organi vicini, viene ritenuto meno efficace nel distinguere l'infiltrazione nell'ambito dei vari strati

della parete. La definizione del T3 non sempre trova rispondenza anatomopatologica, mentre nel T4 essa è stata riportata in percentuali variabili dal 54% al 90%, con falsi positivi e falsi negativi; Grote riporta due falsi positivi su 13 casi di infiltrazione pancreatica da tumori della parete posteriore.

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

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

Moss è arrivato a ha proposto una stadiazione TC su 22 pazienti con adenocarcinoma comprovato

Stadiazione TC sec. Moss

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

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

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

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

IMMUNOSCINTIGRAFIA

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

LAPAROSCOPIA

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

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

GIST

Spesso i GIST, soprattutto se di piccole dimensioni, vengono diagnosticati incidentalmente durante studi di imaging o endoscopici effettuati per altri motivi. La valutazione diagnostica si basa su tecniche di imaging grazie alle quali è possibile ottenere la stadiazione e ristadiazione dei GIST nonché del monitoraggio della risposta alla terapia e nel successivo follow up. Un ruolo prominente è svolto dall'endoscopia, facilmente eseguibile quando questi tumori presentano una localizzazione gastrica, e dell'ecoendoscopia (EUS).

ECOGRAFIA ADDOMINALE

L'ecografia addominale, essendo un'indagine poco invasiva è spesso la prima tecnica di imaging usata per investigare pazienti con dolore o massa addominale. All'ecografia i GIST si presentano come masse con reflettività eterogenea dovuta alla frequente presenza di necrosi intratumorali, ma l'ecografia transaddominale spesso non riesce a fornire chiare informazioni circa l'origine della massa.

La biopsia percutanea sotto guida ecografica non costituisce una metodica di campionamento routinariamente effettuata in caso di sospetto GIST è anzi sconsigliata a causa del rischio di seeding peritoneale e rottura del tumore, è indicata solo in caso di masse chiaramente irresecabili quando si pensa di intraprendere un trattamento neoadiuvante o quando vi siano seri dubbi circa la diagnosi differenziale con altre lesioni tumorali che richiedono un trattamento diverso dai GIST come linfomi o leiomiomi, soprattutto in quei pazienti ad alto rischio chirurgico.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E RISONANZA MAGNETICA

La tomografia computerizzata ed occasionalmente la risonanza magnetica sono le metodiche di imaging di scelta per la caratterizzazione e la valutazione di una massa addominale o nel caso di

sintomi addominali aspecifici. La TC consente, oltre che di avere una visione dell'estensione della massa, di stabilire l'eventuale presenza di metastasi negli stadi iniziali per GIST confermati alla biopsia. Di norma si esegue una TC basale con somministrazione orale di mezzo di contrasto che consente di identificare le pareti intestinali, seguita dalla somministrazione di mezzo di contrasto intravenoso essenziale per osservare il grado e il pattern di enhancement e i vasi tumorali. Le caratteristiche radiologiche dipendono dalle dimensioni della neoplasia. I piccoli GIST (<5 cm) generalmente si presentano come masse regolari, ben circoscritte, a crescita intraluminare e a densità omogenea sia con che senza mezzo di contrasto, talvolta può anche essere visibile una pseudocapsula. Le neoplasie di maggiori dimensioni costituiscono voluminose masse ipervascolarizzate a crescita prevalentemente esofitica, con contorni irregolari, adensità disomogenea, a causa della presenza di aree di necrosi e cavitazione. Il cosiddetto segno di Torricelli-Bernoulli, caratterizzato dalla presenza di necrosi a mezzaluna, è stato riportato come caratteristico dei GIST di grandi dimensioni. Una necrosi estesa può esitare in una fistola la cui presenza è evidenziata dalla comparsa di un livello aereo nell'ambito della massa o dalla presenza nella stessa di mezzo di contrasto assunto per os. La comparsa di ostruzione non è tipica di questi tumori, nonostante le grandi dimensioni, così come la dilatazione dell'intestino, che invece è considerato un segno specifico per il linfoma. L'infiltrazione degli organi adiacenti, l'ascite e la presenza di metastasi sono segni di malignità. Le neoplasie recidive hanno margini irregolari e aspetto disomogeneo. Le lesioni metastatiche a livello epatico sono ipervascolarizzate con completo wash out nella fase venosa e meglio identificate nella fase arteriosa che non nella fase venosa portale. Questo rende necessaria l'esecuzione di una TC multifasica con immagini acquisite in fase precontrastografica, arteriosa e venosa.
Le caratteristiche dei GIST ottenute con la Risonanza Magnetica sono del tutto sovrapponibili alle immagini TC. Come la tomografia computerizzata anche la RMN è utile per la diagnosi e la stadiazione dei GIST. Tale metodica non offre informazioni addizionali alla TC riguardo alla neoplasia primitiva, ma rispetto a quest'ultima fornisce qualche informazione in più nello studio delle lesioni ripetitive epatiche. La somministrazione di gadolino è migliore nell'evidenziare la struttura

interna in particolare la presenza di foci di ipervascolarizzazione nelle metastasi epatiche sottoposte a terapia. La RMN dovrebbe essere eseguita in caso di metastasi epatiche potenzialmente resecabili per la sua maggiore sensibilità nel repertare piccole lesioni. Il protocollo dovrebbe includere l'acquisizione di immagini T1 e T2 pensate nelle fasi precontrastografica, precoce arteriosa, portale e epatica venosa. Le metastasi epatiche presentano enhancement arterioso e sono iso o lievemente iperintensi rispetto al parenchima epatico, e ipointensi al segnale per i fluidi con enhancement simile a quello delle neoplasie prima della terapia. La RMN non trova spazio nel follow up.

ENDOSCOPIA

I GIST gastrici insorgono in una zona facilmente esplorabile con l'endoscopia e sono spesso scoperti durante indagini endoscopiche eseguite per altri motivi. All'endoscopia tali neoplasie si presentano come una protuberanza coperta da mucosa normale o frequentemente ulcerata.
La biopsia endoscopica con pinza non è diagnostica soprattutto se la mucosa che sovrasta la lesione è integra.

La diagnosi differenziale con altre lesioni subepiteliali come leiomiomi, carcinoidi o altri tumori sottomucosi è difficile con la sola endoscopia, caratterizzata da un'accuratezza soltanto del 40%, motivo per cui tale metodica dovrebbe essere integrata con altre tecniche diagnostiche.

ECOENDOSCOPIA O ENDOSCOPIA ULTRASONOGRAFICA

Uno strumento molto importante nella diagnosi dei GIST è l'ecoendoscopia (EUS) che combina la visione endoscopica co77n le immagini ecografiche ottenute tramite una sonda intraluminale ad alta frequenza.

In questo modo è possibile ottenere immagini chiare delle pareti intestinali e valutare se la protuberanza intraluminale ad alta frequenza.

In questo modo è possibile ottenere immagini chiare delle pareti intestinali e valutare se la protuberanza intraluminale sia frutto frutto della compressione estrinseca da parte di strutture adiacenti o sia determinata dalla presenza di lesioni intraluminali e avere informazioni circa l'origine e le caratteristiche della lesione. All'ecografia i GIST si presentano come masse ipoecogene rotonde od ovalari in continuità con la muscolare propria. Diversi studi hanno stabilito le caratteristiche suggestive di una probabile natura maligna della lesione: dimensioni >4cm, margini irregolari, foci di ecogenicità interna, spazi cistici, ingrossamento linfonodale, elevato tasso di crescita al follow up. Al contrario una massa di dimensioni non superiori a 3 cm, bordi smussi regolari e profilo omogeneo è generalmente benigna.

Anche la mancanza di spazi cistici è stata considerata una caratteristica indicativa della non malignità della lesione.

Le sole caratteristiche ecoendoscopiche non sono sufficienti né per la corretta definizione della lesione e talvolta neanche per la corretta diagnosi differenziale potendo i GIST presentare delle caratteristiche ecografiche del tutto sovrapponibili con altre neoplasie mesenchimali. La diagnosi definitiva preoperatoria di GIST può essere raggiunta solo effettuando un sampling della lesione da sottoporre a valutazione immunoistologica e immunofenotipica. L'aggiunta alla FNA (Fine Needle Aspiration) all'indagine ecoendoscopica risulta altamente accurata per la diagnosi di lesioni sottomucose.

L'EUS-FNA è una tecnica sicura con un tasso di complicanze del 7%, può risultare difficoltosa per le lesioni <2cm ma riesce a fornire un prelievo adeguato nell'86-96% dei casi, ha mostrato un'accuratezza diagnostica del 91%-100% contro il 77% della sola ecoendoscopia. Anch'essa sembra essere gravata da un leggero rischio di seeding tumorale anche se estremamente ridotto se confrontato con la biopsia percutanea.

TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

Le scansioni PET aiutano a differenziare tumori attivi da tessuto necrotico o cicatriziale inattivo, tessuto benigno da maligno, tumore recidivante da modifiche benigne non rilevanti. I tumori hanno un'aumentata richiesta di glucosio, e la captazione di 18-fluorodeossiglucosio è proporzionale al tasso metabolico glicolitico delle cellule tumorali vitali.

Nelle piccole lesioni di dimensioni l'uptake di 18FDG tende ad essere forte e omogeneo ma nelle lesioni di dimensioni maggiori può presentarsi eterogeneo con aree a forte, intermedia, bassa o anche captazione nulla, in corrispondenza di zone necrotiche.

Non vi sono chiare evidenze che la PET o la PET/TC forniscano informazioni che non possono essere ottenute utilizzando la TC con mezzo di contrasto.

Quest'ultima tecnica trova soprattutto indicazione nella valutazione della risposta alla terapia con inibitori delle tirosinchinasi dopo fallimento di Imatinib. Prima di iniziare la terapia andrebbe eseguita una PET basale estesa a torace, addome e pelvi da confrontare con le scansioni successive. Circa il 20% delle lesioni evidenti alla TC non hanno un uptake di glucosio apprezzabile per cui la PET/TC non può essere usata come criterio di valutazione della risposta.

Durante il follow up una scansione dell'addome è sempre necessaria mentre ulteriori scansioni di torace e pelvi sono richieste solo in pazienti con metastasi polmonari o malattia progressiva.

Le variazioni metaboliche all'interno del tumore possono essere misurate utilizzando il Standardized Uptake Value (SUV) o il maximum SUV. La riduzione del SUV rispetto al SUV di partenza è un indice della risposta alla terapia molecolare che precede non solo della riduzione delle dimensioni del tumore ma anche le variazioni densitometriche intratumorali alle scansioni TC. La ricomparsa di attività glicolitica durante il follow-up dei pazienti trattati con Imatinib coincide con la comparsa di resistenza al farmaco o mancata compliance al regime terapeutico.

Sono stati anche elaborati dei criteri per la valutazione della risposta alla terapia, utilizzati dall'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), in cui la risposta

parziale viene definita come la riduzione del 25% del SUV massimo post-terapia rispetto al SUV massimo della scansione basale. La risposta metabolica evidenziata alla PET/TC può essere osservata già nelle prime 24h dopo la somministrazione di una singola dose di Imatinib e precede le variazioni alle scansioni TC. I pazienti che raggiungono un valore assoluto SUV massimo <2,5 entro un mese dall'inizio della terapia molecolare hanno mostrato un minor tasso di recidiva. Un marcato aumento dell'attività glicolitica noto come "flare phenomenon", si può osservare quando si sospende terapia con Imatinib nei GIST che sono diventati resistenti al farmaco, cosa che suggerisce che alcune aree della neoplasia erano ancora rispondenti alla terapia mentre altre aree hanno sviluppato resistenza. Parallelamente in questi casi si assiste a rapido aumento dei sintomi quando la target terapy si sospende nei pazienti con malattia metastatica.

In un significativo numero di pazienti comunque le lesioni neoplastiche non mostrano un'apprezzabile captazione di 18FDG alla scansione baseline e questo stima la possibilità di utilizzare la PET nella valutazione del trattamento.

La PET/TC potrebbe anche essere considerata una metodica alternativa alla TC, in particolare quando le scansioni TC e RM hanno un valore ambiguo nella diagnosi e nella valutazione della risposta in seguito a terapia con Imatinib, essendo capace di evidenziare un maggior di metastasi che non la sola PET rispetto alle due metodiche disgiunte.

IMMUNOISTOCHIMICA

È una metodica diagnostica fondamentale per confermare il sospetto diagnostico di GIST, considerando che questi tumori hanno un profilo istochimico caratteristico. All'incirca il 95% di queste neoplasie sono positive per CD117 un anticorpo policlonale che riconosce KIT. La positività per CD117 è forte e diffusa ma può non essere omogenea nelle diverse regioni del tumore. I GIST a fenotipo epitelioide tendono ad essere più debolmente positivi rispetto a quelli a cellule fusate.

Sebbene la positività per CD117/KIT sia una caratteristica peculiare dei GIST, la sola positività per KIT non è sufficiente per la diagnosi di certezza.

esistono numerose neoplasie non GIST che risultano positive per KIT come il melanoma, angiosarcoma (50%), sarcoma di Ewing (50%), neuroblastoma infantile (30%), tumore mieloide extramidollare, seminoma e carcinoma polmonare a piccole cellule.

Altri marker comunemente espressi nei GIST includono l'antigene CD34 (70%), actina del muscolo liscio (SMA 30-40%), desmina (<5%), e proteina S100 (5%).

Inoltre l'immunofenotipo varia a seconda della sede del tumore, e per quanto riguarda i tumori ad insorgenza nello stomaco, questi risultano spesso positivi per CD34, mentre ad esempio la proteina S100 è più comune nei tumori del piccolo intestino che in quelli gastrici. Per quanto riguarda i cosidetti "KIT negative GIST" (5%) la loro diagnosi è più difficile ma sicuramente importante considerando che alcuni di questi tumori sono sensibili all'Imatinib. Considerando che molti di questi tumori hanno mutazioni a carico di PDGFRA la colorazione immunoistochimica per questo recettore può aiutare nella diagnosi differenziale con altre KIT-negative.

DOG1 è un marcatore recentemente scoperto che mostra una sensibilità paragonabile a KIT (94,4% e 94,7% rispettivamente), e non risulta espresso in altri tumori KIT-negativi come melanoma, sarcoma di Edwing e tumori mieloidi extramidollari. La diagnosi del 30% dei GIST negativi per KIT può essere confermata tramite la positività di DOG1 e solo il 2,6% dei GIST sono negativi per KIT e DOG1.

L'espressione di DOG1 non è diversa tra le neoplasie con mutazioni di KIT e PDGFRA, ma i GIST con mutazioni di PDGFRA hanno bassa espressione di KIT e alta espressione di DOG1. Queste sue caratteristiche rendono DOG1 un marcatore molto importante nella diagnosi dei GIST KIT negativi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Come conseguenza della loro estrema variabilità i GIST molto spesso questi entrano in diagnosi differenziale con molte neoplasie mesenchimali, neurali o neuroendocrine. La loro corretta diagnosi è molto importante per impostare una terapia adeguata.

Le neoplasie che più spesso entrano in diagnosi differenziale con i GIST sono i leiomiomi. Ma altre neoplasie ad insorgenza gastrica possono mimare l'aspetto di GIST inclusi leiomiosarcomi, schwannomi, tumori maligni delle guaine dei nervi periferici, tumore fibroso solitario, tumori neuroendocrini, tumore glomico gastrico, mesotelioma maligno, angiosarcoma, carcinoma sarcomatoide, polipo infiammatorio fibroso, sarcoma sinoviale, sarcoma a cellule follicolari dendritiche e melanoma.

Le tecniche di imaging ma soprattutto la valutazione morfologica e l'immunoistochimica sono fondamentali per il loro corretto inquadramento diagnostico. Anche la sede di insorgenza può aiutare nella diagnosi differenziale, le neoplasie del muscolo liscio, originati sia dalla muscolaris mucosa che dalla tonaca muscolare propria, insorgono più frequentemente nell'esofago e sono invece rare nello stomaco. Da un punto di vista morfologico le cellule neoplastiche dei leiomiomi hanno un citoplasma chiaro eosinofilo con distinti contorni cellulari, mentre nei GIST presentano spesso una morfologia di tipo sinciziale. Gli studi immunoistochimici hanno evidenziato come i GIST condividano alcuni marker con i leiomiomi come SMA e h-caldesmina, ma quelli a cellule fusate sono raramente positivi per la desmina maker più specifico per i leiomiomi. Raramente GIST di tipo epitelioide che mancano di KIT sono positivi per la desmina.

I leiomiomi di contro sono negativi per CD117. Gli schwannomi, che originano dalle cellule di Schwann del plesso neurale nella parete dello stomaco, si presentano alla TC come masse subepiteliali come minimo enhancement contrastografico durante la fase arteriosa e enhancement ritardo durante la fase di equilibrio.

Sebbene la localizzazione gastrica sia rara questi possono mostrare una morfologia molto simile a alcuni GIST a cellule fusate.

In questo caso la presenza di un infiltrato linfocitario alla periferia e la forte positività alla proteina S100 e alla proteina fibrillare acida (GFAP), unitamente alla negatività per CD117 e CD34 differenziano questi tumori dai GIST.

I GIST di tipo epitelioide devono essere differenziati tumori come carcinoma, melanoma, tumore glomico, tumore a cellule germinali.

Anche in questo caso l'immunoistochimica gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale e la valutazione dell'immunofenotipo insieme alla morfologia consentono un'accurata classificazione nella maggior parte dei casi.

Il melanoma maligno presenta una diffusa immunoreattività per la proteina S100, ma può essere focalmente positivo per KIT.

Il carcinoma sarcomatoide tende ad essere pleiomorfico, altamente attivo mitoticamente, positivo per citocheratina e negativo per KIT e CD34.

CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE

Il carcinoma gastrico è stato suddiviso in base agli aspetti macroscopici, istogenetici e al tipo di infiltrazione e di estensione.

Early Gastric Cancer

Questo tipo di cancro gastrico va distinto dal cancro avanzato per la sua prognosi più favorevole, con una sopravvivenza dopo l'intervento che, dai dati della letteratura, specie giapponese può raggiungere il 90% a cinque anni. Istologicamente l'EGC è definito come un carcinoma con invasione limitata o alla mucosa (tipo M) o alla sottomucosa (tipo SM) della parete gastrica. Queste lesioni possono essere protrudenti (tipo 1), superficiali (tipo 2), escavate (tipo 3). Il tipo 2 può essere suddiviso nei sottotipi rilevato (2 A), piatto (2 B), depresso (2 C). All'EGC possono corrispondere due tipi di tumore, una forma che è dal punto di vista biologico relativamente stabile ed una che mostra una precoce invasione della parete gastrica in profondità. Su queste considerazioni si basa la classificazione di Kodama, che ha proposto una suddivisione dell'EGC in 4 tipi: due tipi di EGC superficiale, "*small*" (fino a 4 cm di diametro) e "*super*" (più di 4 cm di diametro), un tipo penetrante ed una forma mista.

Classificazione del cancro avanzato: classificazione di Borrmann

È una classificazione del cancro avanzato che ha tuttora valore per chirurghi, radiologi, ed endoscopisti; suddivide microscopicamente il cancro gastrico in 4 tipi:

1. *Tumore vegetante nel lume gastrico con aspetto nodulare, a cavolfiore o a fungo; possono essere ulcerati in superficie.*
2. *Tumore ulcerato con bordi elevati e margini distinti, non infiltranti.*
3. *Tumore escavato con bordi indistinti e margini infiltranti, con possibili ulcerazioni focali.*
4. *Tumore infiltrante diffuso, senza ulcerazioni.*

I tipi 1 e 2 hanno cellule differenziate, in grado di formare strutture ghiandolari; i tipi 3 e 4 hanno cellule meno differenziate, incapaci di dare origine a strutture ghiandolari. Questi tumori a crescita infiltrativa possono dare il quadro noto come "linite plastica" o "stomaco a bottiglia di cuoio".

Classificazione istologica dell'OMS (1977)

Descrive 5 varietà principali di carcinoma gastrico, basandosi sulle caratteristiche citologiche ed architetturali; non tiene però conto dell'istogenesi e dei requisiti clinici del tumore:

1-Tubulare

2-Papillare

3-Mucinoso

4- Anello con castone

5- Indifferenziato

Classificazione di Lauren (1965)

Distingue due varietà, "*intestinale*" e "*diffuso*".

- *La varietà intestinale* presenta la struttura di un adenocarcinoma tubulare o papillare ben differenziato; è solitamente associato con estesa metaplasia intestinale della mucosa gastrica, rientra nei tipi 1 o 2 di Bormann, insorge in gruppi di pazienti ad età avanzata, con preponderanza maschile, nei paesi ad elevata incidenza, essendo probabilmente più legato a fattori carcinogenetici ambientali.
- *La varietà diffusa* è costituita da cellule indipendenti mucosecernenti o "ad anello con castone"; cresce infiltrando diffusamente la parete gastrica, corrisponde ai tipi 3 e 4 di Borrmann, è più frequente in pazienti giovani, dà più frequentemente metastasi peritoneali ed ha prognosi peggiore.

I tumori che non rientrano in queste due categorie sono definiti "*inclassificati*". Secondo alcuni autori, nei tumori circoscritti di tipo intestinale della regione antrale, una resezione gastrica limitata potrebbe

essere curativa, mentre una diagnosi bioetica di tipo diffuso dovrebbe essere seguita da una gastrectomia totale quando possibile.

Classificazione di Ming

Basata sull'uso del microscopio a scansione, prende in considerazione le modalità di accrescimento del tumore e distingue un tipo a crescita "*espansiva*" ed uno a crescita "*infiltrativa*". Il tipo espansivo ha crescita coesiva con formazione di noduli o masse di elementi ghiandolari, mentre il tipo infiltrativo invade rapidamente e diffusamente il tessuto circostante. Il tipo espansivo è più frequente, correlabile con i tipi 1 e 2 di Borrmann ed al tipo intestinale di Lauren. Il tipo infiltrativo è correlabile al tipo diffuso di Lauren ed è a prognosi peggiore. È possibile classificare il tumore secondo Ming solo tramite l'esame del pezzo operatorio.

Classificazione TNM

La diagnosi si basa principalmente sulla *radiografia* e sull'*endoscopia* dello stomaco. Quest'ultima indagine consentirà la diagnosi anche nei casi dubbi mediante l'esecuzione di prelievi bioptici. Più di frequente, la diagnosi differenziale è posta con l'ulcera peptica. Gli esami di laboratorio sono di solito poco significativi, se si escludono le alterazioni dovute all'anemia e al coinvolgimento epatico. La *tomografia assiale computerizzata* (TAC) è utilizzata per la definizione della presenza di metastasi a distanza. Per il carcinoma gastrico non vi sono marcatori specifici tali da consentire il monitoraggio della malattia. Il sistema di stadiazione che viene seguito è il *TNM* che, mediante l'integrazione dei dati intraoperatori e istopatologici, consente la stadiazione postchirurgica o patologica, pTNM. Sulla base del sistema TNM è possibile definire gli stadi della malattia.

Il sistema TNM codifica l'estensione del tumore primitivo (T), l'interessamento dei linfonodi locoregionali (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, potendosi, infatti, distinguere una stadi azione clinica pre-trattamento ed una post trattamento. La classificazione clinica pre-trattamento, indicata come cTNM, si basa sugli elementi che possono essere valutati prima del trattamento chirurgico (esame obiettivo, esami strumentali di imaging, endoscopia, biopsie ed esami di laboratorio).

Stadiazione del carcinoma gastrico secondo il TNM

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadio IIIB	T3	N2	M0
	T4	N1	M0
Stadio IV	T4	N2	M0
	Ogni T	Ogni T	M1

La classificazione patologica, secondo la VII edizione del sistema TNM messa appunto nel 2010 dall'AJCC (*American Joint Committee on Cancer)* e UICC

(*Union International Contre le Cancer)*, per i tumori dello stomaco è la seguente:

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

M Metastasi a distanza
MX La presenza di metastasi non può essere accertata
M0 Assenza di metastasi a distanza
M1 Metastasi a distanza
N Linfonodi regionali
NX I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0 Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1 Metastasi in linfonodo(i) perigastrico(i) entro 3cm dal margine del tumore primitivo
N2 Metastasi in linfonodo(i) perigastrico(i) oltre 3cm dal margine del tumore primitivo o in linfonodi lungo l'arteria gastrica sinistra, l'epatica comune, la splenica o l'arteria celiaca

La classificazione patologica è quella post-chirurgica, indicata con pTNM, ed è basata sui dati ottenuti effettuando l'esame istologico sul reperto patologico asportato. La suddivisione in stadi secondo la classificazione TNM risulta essere la seguente:

- **Stadio 0:** *Tis N0 M0*
- **Stadio IA:** *T1N0 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 N0 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*

Stadiazione secondo la JRSGC (Japanese Research Society for Gastric Cancer)

In Giappone la JRSGC ha elaborato un ulteriore modello di stadiazione basato su dati clinici pre-operatori, valutando la profondità di penetrazione del tumore nella parete gastrica e la diffusione ai linfonodi loco-regionali. La JRSGC classifica con dei numeri le stazioni linfonodali e in 4 livelli da N1 a N4 a seconda della sede del tumore primitivo.

Lo stomaco viene quindi suddiviso in terzo superiore o zona C, terzo medio o zona M, e terzo inferiore o zona A. I linfonodi loco-regionali sono quindi classificati in tre gruppi a seconda della localizzazione del tumore primario:

- *Se la neoplasia primitiva è in zona C sono del gruppo 1 le stazioni n° 1, 2, 3, 4; del gruppo 2 le n°5, 6, 7, 8, 9, 10; del gruppo 3 le n° 12, 13, 14, 17, 18.*
- *Se la neoplasia primitiva è in zona M sono del gruppo 1 le stazioni n° 1, 3, 4, 5, 6; del gruppo 2 le n°2, 7, 8, 9, 10, 11; del gruppo 3 le n° 12, 13, 14.*
- *Se la neoplasia primitiva è in zona A sono del gruppo 1 le stazioni n° 3, 4, 5, 6; del gruppo 2 le n°1, 7, 8, 9; del gruppo 3 le n° 2, 10, 11, 12, 13, 14.*

In caso di neoplasie sconfinanti si effettua l'associazione tra i gruppi relativi alle zone contigue. Se è coinvolto lo stomaco in toto sono del gruppo le stazioni dalla 1 alla 6, di gruppo 2 quelle dalla 7 alla 11 e di gruppo 3 le rimanenti.

Parametro D

Indica l'estensione della linfoadenectomia chirurgica:

- **D0:** *Linfoadenectomia che include solo parzialmente i linfonodi di gruppo 1 relativi alla sede del tumore;*
- **D1:** *Linfadenectomia completa dei linfonodi del gruppo 1;*
- **D2:** *Linfadenectomia dei linfonodi del gruppo 1 e 2;*
- **D3:** *Linfadenectomia di tutti e 3 i gruppi.*

Secondo la JRSGC la rimozione assolutamente curativa si ha se D > N

Parametro N

Definisce il livello dei linfonodi metastatici in base alla sede del tumore:

- **N0** *nessuna evidenza di metastasi linfonodali*
- **N1** *metastasi solo ai linfonodi del gruppo 1*
- **N2** *metastasi ai linfonodi del gruppo 2*
- **N3** *metastasi ai linfonodi del gruppo 3*

Parametro R

Indica la presenza di residui tumorali dopo il trattamento.

- **RX***Non può essere accertata la presenza di residui*
- **R0** *Assenza di tumore residuo*
- **R1** *Presenza microscopica di tumore residuo*
- **R2** *Presenza macroscopica di tumore residuo Parametro S*

Parametro S
Definisce l'infiltrazione della tonaca sierosa.

- **S0** *Assente*
- **S1** *Sospetta*
- **S2** *Certa*
- **S3** *Invasione delle strutture contigue*

Definizione di altri parametri (JRSGC)

Il parametro P definisce il grado di metastasi peritoneali ed il parametro H il grado delle metastasi epatiche.

- **P0** *Assente*
- **P1** *Adiacenti allo stomaco (spazio sovramesocolico, diaframma)*
- **P2** *Distanti ma limitate (Ovaio)*
- **P3** *Diffuse*
- **H0** *Assenti*
- **H1** *Limitate a un solo lobo*
- **H2** *Diffuse ai 2 lobi, ma limitate*
- **H3** *Massive*

GIST

Il sistema di stadiazione TNM non è considerato, secondo le linee guida ESMO, sufficientemente specifico per i GIST. Tuttavia, nella settima edizione dell'American Joint Comitee on Cancer (AJCOC, 7° edizione, 2010), viene proposta una suddivisione in gradi della neoplasia sulla base della conta mitotica.

Un tumore con un numero di mitosi <5/50 HPF viene definito di basso grado (grado 1) mentre nel caso di un numero di mitosi >5/50 HPF il tumore viene definito di alto grado (grado 2). Anche la settima edizione dell'International Union against Cancer (UICC) pubblicato all'inizio del 2010 ha incluso per la prima volta una classificazione e stadiazione per i GIST.

N mitosi (50 HPF)	Dimensione (cm)	T		N	M
		Gastrici	Non gastrici		
5	2	T1	T1	N0	M0
	2-5	T2	T2	N0	M0
	5-10	T3	T3	N0	M0
	>10	T4	T4	N0	M0
>5	2	T1	T1	N0	M0
	2-5	T2	T2	N0	M0
	5-10	T3	T3	N0	M0
	>10	T4	T4	N0	M0
Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	N1	M0
		Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	M1

N mitosi (50 HPF)	Dimensioni (cm)	Gastrici	Non Gastrici
5	2	IA	I
	2-5	IA	I
	5-10	IB	II
	>10	II	IIIA
>5	2	II	IIIA
	2-5	II	IIIB
	5-10	IIIA	IIIB
	>10	IIIB	IIIB
Qualsiasi	Qualsiasi	IV	IV
	Qualsiasi	IV	IV

GESTIONE E TRATTAMENTO

CARCINOMA GASTRICO

La terapia è fondamentalmente *chirurgica* ed è condotta con intento radicale o palliativo a seconda dello stato di avanzamento della malattia. Gli interventi possibili, in relazione alla sede e all'estensione della lesione, sono la *gastrectomia totale*, la gastrectomia *subtotale* e la gastrectomia *allargata* a seconda che venga asportato tutto l'organo, parte di esso o anche altri organi infiltrati quali il pancreas, il colon trasverso, il fegato, la milza, l'esofago e il duodeno. L'intervento chirurgico contempla, inoltre, l'asportazione delle stazioni linfonodali e dell'omento. La *chirurgia palliativa*, indicata nelle forme stenosanti e nel sanguinamento, si avvale della *gastroenteroanastomosi.*

Il carcinoma dello stomaco è scarsamente radiosensibile e, di conseguenza, la *radioterapia* è raramente impiegata. Per la malattia metastatizzata, la *chemioterapia* rappresenta l'unica possibilità terapeutica.

La monochemioterapia ha dimostrato risultati insoddisfacenti, mentre la polichemioterapia offre maggiori vantaggi. Il regime FAM (5-fluorouracile, adriamicina, mitomicina C) consente di ottenere risposte variabili dal 20 al 50% con sopravvivenza mediana di 7-10 mesi. Il regime FOLFOX (oxaplatino, acido folinico, 5-fluorouracile) determina un tasso di risposta del 46%, accompagnato da un buon profilo di tollerabilità.

L'impiego della chemioterapia preoperatoria è stato ancora poco valutato anche se i pazienti non operabili radicalmente, per estensione locale, rappresentano circa il 30% dei casi. La chemioterapia adiuvante è stata utilizzata in diversi studi condotti in Occidente e in Oriente con risultati da considerare ancora non definitivi, probabilmente per il numero ridotto dei pazienti (bassa potenza) per gli studi occidentali e per i buoni risultati ottenuti con la chirurgia che consente la sopravvivenza in oltre il 50% dei pazienti (difficoltà di mettere in evidenza delle differenze) per gli studi orientali.

Infine, il ruolo della chemioterapia nella fase avanzata è definito da dati consolidati che ne hanno dimostrano l'efficacia con un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto. Attualmente l'unico trattamento con finalità curative del cancro gastrico è rappresentato da una resezione chirurgica con margini indenni (R0).

La strategia chirurgica non può essere definita curativa se sussistono condizioni quali: carcinosi peritoneale plurifocale, ascite, metastasi epatiche multiple, invasione per contiguità di più organi adiacenti.

L'infiltrazione di tronchi vascolari "maggiori", quali per esempio l'arteria epatica, il tronco celiaco, l'aorta stessa, è anch'essa una controindicazione all'intervento. Altra condizione da soddisfare per definire l'intervento curativo è l'assenza di invasione neoplastica microscopica dei margini di sezione; la review della letteratura dimostra che l'infiltrazione dei margini di sezione è più frequente a livello dell'esofago e del moncone gastrico rispetto al duodeno; la maggior parte degli autori ammette che una distanza > ai 2 cm e tra 3-5 cm del margine dalla neoplasia, per Early Gastric Cancer e per il carcinoma avanzato rispettivamente, può considerarsi di sicurezza.

In caso di metastasi singole o di infiltrazione di singoli organi contigui può essere valutata l'opportunità di una metastasectomia e di una resezione *"en bloc"* della porzione di organo infiltrato (fegato, colon traverso, mesocolon, pancreas, milza, parete addominale anteriore).

Nei casi in cui non è possibile procedere ad intervento con finalità terapeutica il trattamento chirurgico avrà intento palliativo con esecuzione di operazioni di exeresi o di derivazione.

Anche la chirurgia ad intento palliativo è dettata da regole molto precise: di fronte a complicanze quali perforazione, emorragia, occlusione, l'intervento ha indicazione assoluta; di fronte ad una situazione clinica non più suscettibile di terapia chirurgica curativa, l'indicazione sussiste se l'intervento può offrire un miglioramento della qualità della vita residua: come segnalato in letteratura, anche un intervento palliativo può prolungare notevolmente la sopravvivenza del paziente.

RESEZIONE E LINFADENECTOMIA

La chirurgia con intento radicale (R0) rappresenta il principale trattamento. Gli interventi possibili sono la gastrectomia totale, la gastrectomia subtotale, preferibilmente riservata alle localizzazioni distali (antro e piloro), e la gastrectomia allargata nel caso di neoplasia infiltrante organi contigui quali pancreas, colon trasverso, fegato, milza, esofago o duodeno con possibilità di una exeresi multiviscerale "en bloc". La linfadenectomia è un passaggio fondamentale per la corretta resezione oncologica durante un intervento di gastrectomia per cancro ed è raccomandata anche per una adeguata stadiazione post-operatoria. L'estensione della dissezione linfonodale in casi di cancro gastrico è determinata dal parametro D. L'asportazione dei tessuti linfatici si può eseguire in corso di resezione sia totale che sub-totale.

La linfadenectomia D2 è tradizionalmente considerata lo standard nel trattamento del cancro gastrico nei paesi orientali. Mentre, nei paesi occidentali si preferisce di solito eseguire una linfectomia inferiore alla luce dei risultati del Dutch trial che non ha mostrato benefici nella linfectomia D2.

Sebbene in letteratura vi sia sempre una distinzione tra resezioni curative e palliative, questi termini non appaiono sempre ben definiti, nonostante il parametro R della classificazione TNM UICC fornisca una discreta base per definire il risultato della procedura chirurgica. Secondo questa classificazione, l'intervento deve essere considerato a finalità curativa R(0) nel caso di completa eradicazione del tumore e della sua area di drenaggio linfatico; sono, al contrario da considerare palliative le resezioni con residui microscopici (R1) o macroscopici (R2) di tumore.

In Giappone l'intervento radicale viene definito istologicamente sulla base di parametri molto precisi. Sono state infatti individuate:

a) Resezione curativa assoluta, caratterizzata da assenza di metastasi epatiche (H0), assenza di metastasi peritoneali (P0), margini di sezione prossimale e distale istologicamente indenni (ow- ed aw-), neoplasia non affiorante alla sierosa del viscere all'esame istologico, livello di dissezione linfonodale riscontrata metastatica (D>N);

b) Resezione curativa relativa, che differisce dalla precedente solo per il livello di dissezione linfonodale nel caso che questo non sia superiore a quello dell'ultima stadiazione linfonodale riscontrata metastatica (D=N)

Un intervento curativo non può essere comunque perseguito in caso di manifesta diffusione a distanza della neoplasia, come in presenza di linfoadenopatia sopraclaveare sinistra, ascite neoplastica, metastasi epatiche o polmonari diffuse.

La resezione curativa è impossibile quando si riscontrano metastasi epatiche diffuse ad entrambi i lobi, presenza di foci di carcinosi peritoneale a distanza dal tumore primitivo, invasione di altri organi non resecabili con una resezione combinata, metastasi linfonodali alle stazioni di quarto livello.

Oltre che a perseguire finalità di radicalità oncologica, l'intervento deve essere ragionevolmente esente da rischi per la vita del paziente e deve assicurargli una buona funzionalità digestiva.

Nella scelta della tattica chirurgica più idonea all'aggressione del cancro dello stomaco, vanno considerati e valutati, attraverso tutti gli strumenti offerti dalla moderna diagnostica (RX, Endoscopia, TC, Ecografia, RMN, Arteriografia, Videolaparoscopia), cinque fattori evolutivi principali che ne condizionano il trattamento:

1) Il grado di infiltrazione della neoplasia e la sua estensione nella parete gastrica;
2) Le metastasi linfonodali;
3) Le metastasi peritoneali;
4) L'invasione diretta di strutture circostanti;
5) Le metastasi epatiche.

CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELL'ESTENSIONE DELL'EXERESI

Indicazioni alla resezione gastrica prossimale (resezione polare superiore)

Le indicazioni a questo tipo di intervento sono legate all'estensione della neoplasia nella parete gastrica e all'incidenza di metastasi linfonodali.

La resezione gastrica prossimale trova indicazione in neoplasie del terzo superiore non infiltranti la sierosa, delle dimensioni inferiori a 4 cm, con un margine di clearance distale di almeno 2 cm per le lesioni superficiali, di 3 cm per le lesioni circoscritte e di 5 cm per lesioni infiltranti, in assenza di metastasi ai linfonodi sopra e sotto pilorici, e a quelli del lato destro della grande curva.

Tuttavia, questa tecnica comporta un alto numero di complicanze postoperatorie nel segno delle deiscenze anastomotiche; inoltre la resezione del complesso cardiale comporta un importante quota di reflusso di succo gastrico in esofago con inevitabile esofagite e conseguente scadenti condizioni di nutrizione e qualità di vita.

Indicazioni alla resezione gastrica distale

La resezione gastrica distale è un intervento molto frequente, data la grande incidenza delle neoplasie gastriche nel terzo inferiore del viscere. Questo intervento può ragionevolmente venire applicato in tutti i casi in cui sia possibile rispettare le regole summenzionate, anche perché, come già detto, la multifocalità delle neoplasie gastriche si esprime soprattutto nel terzo inferiore e medio dello stomaco, assi raramente nel terzo superiore.

Resezione gastrica distale: tempo demolitivo

Il paziente è posizionato in decubito supino. I tempi dell'intervento sono i seguenti:

1. Incisione mediana xifo-ombelicale.
2. Accurata esplorazione di tutti i visceri addominali, per valutare l'estensione della malattia, locoregionale e a distanza.

3. Scollamento colo-epiploico che comincia nell'angolo destro del colon e procede fino ad aprire ampiamente la retrocavità degli epiploon. L'interruzione dell'epiploon avviene sul lato destro in alto al di sotto del duodeno, mediante legatura dei vasi gastroepiploci destri e, a sinistra, a livello dei primi due vasi brevi incontrati e delle connessioni con il legamento spleno-colico. Sezione e legatura dei vasi pilorici; in questo tempo, con la sezione del legamento epato-duodenale, possono venire asportati i sottostanti linfonodi sopra-pilorici.
4. Mobilizzazione del duodeno, allontanandosi dal piloro di almeno 3, 4 cm; talora può essere utile lo scollamento duodenale secondo Kocher. Il duodeno viene poi sezionato mediante TA 30 o GIA; si scopre così la doccia duodeno- pancreatica, sede dell'arteria gastroduodenale e dei linfonodi sotto e retro-pilorici.
5. Ribaltato lo stomaco verso l'alto si procede alla legatura della vena e dell'arteria gastrica sinistra; nel sezionare il legamento gastro-epatico, va riconosciuta l'eventuale presenza dell'arteria epatica accessoria che va risparmiata.
6. Controllo della catena linfoghiandolare dell'arteria splenica sul bordo superiore del pancreas ed asportazione di eventuali linfonodi sospetti.
7. Linfoadenectomia della catena epatica.
8. Resezione gastrica, incidendo almeno 7-9 cm. Al di sopra del tumore con asportazione dei 2/3 o 4/5 dello stomaco. Questo tempo viene eseguito con TA 90.
9. Ricostruzione della continuità del canale alimentare.

Tecnica ricostruttiva

Tra le tecniche di ricostruzione dopo gastrectomia, le più utilizzate sono sicuramente la Billroth I (gastroduodenostomia), la Billroth II (gastrodigiunostomia), e la Roux-en-Y gastrodigiunostomia o esofagodigiunostomia. La BI associa la semplicità della tecnica chirurgica, la presenza di una sola anastomosi, al vantaggio di mantenere il fisiologico passaggio del transito alimentare. Diversi studi hanno, infatti riportato il beneficio nel mantenimento di un adeguato metabolismo del ferro nei

pazienti con BI. Tuttavia, tale anastomosi è soggetta ad un'alta percentuale di deiscenza, cosa questa che può avere un impatto negativo sulla prognosi. La BII presenta una più ampio margine di sutura ed è più veloce da eseguire rispetto alla Roux. Tuttavia, tale tipo di anastomosi è associata alla comparsa di reflusso gastrico post-operatorio, la qual cosa incide sulla qualità di vita (QOL) del paziente ed aumenta il rischio di recidiva di cancro nella porzione di stomaco rimanente. L'anastomosi secondo Roux è stata invece ideata per evitare tale problematica. Anche se tale tipo di anastomosi richiede un tempo maggiore per essere eseguita e presenti un rischio più elevato di deiscenza anastomotica in considerazione del numero maggiore di anastomosi eseguite, una recente meta-analisi ha dimostrato che tale anastomosi non aumenta in percentuale la comparsa di deiscenza postoperatoria, ed un RCT ha riportato che non sussistono differenze significative nella QOL e nello stato nutrizionale postoperatorio tra le diverse tecniche di ricostruzione.

Fra le varie metodiche di ricostruzione gastrodigiunale del canale alimentare da adottare dopo resezione per cancro trova largo consenso l'impiego della metodica di Balfour, che consiste in una gastrodigiuno stomia antecolica.

Ha ottenuto consenso, inoltre, l'adozione del montaggio gastrodigiunale secondo Roux, utile per evitare complicanze tipiche della Balfour tipo "dumping syndrorme" e gastrite biliare.

Nella Billroth II la scelta dell'ansa di intestino tenue adatta inizia con il reperimento della flessura duodeno-digiunale: a partire dalla flessura si ricerca un tratto di digiuno a 80 cm circa da questa; se il mesentere è normomobile si disloca il tratto intestinale antecolicamente nella regione addominale superiore; l'anastomosi viene confezionata sulla grande curva solitamente con una suturatrice meccanica tipo GIA; l'ampiezza del lume dovrebbe essere di circa 5-6 cm.

In più si può eseguire un'entero-enteroanastomosi L-L a piè d'ansa secondo Braun; il transito enterale in tale sede dovrebbe alleggerire il moncone duodenale, facilitandone lo svuotamento e ridurre il reflusso duodeno-gastrico.

Nella ricostruzione tipo Roux si reperta un'ansa di digiuno 30 cm circa distalmente al Treitz, la si sezione con il suo mesentere previa legatura dei vasi in tale sede. Il moncone distale viene dislocato

verso lo stomaco residuo per l'anastomosi ed il moncone prossimale viene anastomizzato a piè d'ansa T-L.

COMPLICANZE

Lo stato nutrizionale ed il calo ponderale preoperatorio, la funzione di organi vitali correlata con l'età, il sesso, la presenza di patologie associate come il diabete, la pregressa radioterapia od ormonoterapia steroidea, l'antibioticoprofilassi, la sede o la stadio del tumore, il livello tecnico dell'operatore, l'intervento eseguito in urgenza o elezione, il re-intervento, l'estensione dell'intervento, le tecniche ed i materiali chirurgici utilizzati, sono i fattori che la letteratura discute nella eziologia delle complicanze della chirurgia gastrica. Negli ultimi decenni si sono sviluppati strumenti e tecniche di assistenza pre- e post-operatoria che hanno migliorato i risultati della chirurgia gastrica; le complicanze della chirurgia gastrica oncologica strettamente correlate all'intervento non differiscono come patogenesi da quella della chirurgia gastrica in generale, ma comportano un tasso di incidenza e mortalità post-operatoria elevata. La mortalità globale post-operatoria per complicanze specifiche degli interventi di chirurgia gastrica oncologica varia con range che per gli autori occidentali oscilla tra il 7.5% ed il 22%, mentre i Giapponesi riportano valori attorno al 2.5%.

Complicanze intraoperatorie

Sono varie; le più comuni comprendono la lesione dei vasi gastrici brevi, della milza, del fegato (principalmente del lobo epatico sinistro) e dei suoi peduncoli vascolari, delle vie biliari e del mesocolon traverso; tali complicanze sono evitabili o comunque immediatamente correggibili.

Complicanze post-operatorie

Comprendono alcune situazioni anomale e fortunatamente rare che insorgono nell'immediato decorso post-operatorio e che richiedono una correzione chirurgica tempestiva e sono:

- *Deiscenza del moncone duodenale*, per cedimento della sutura con cui si è chiusa la trancia duodenale. Richiede la chiusura immediata del moncone sbottato, se le condizioni locali lo consentono. Altrimenti è necessario posizionare temporaneamente un grosso tubo di

drenaggio in duodeno così da veicolare all'esterno il suo contenuto impedendogli di spandersi in cavità addominale.

- *Deiscenza dell'anastomosi duodeno o digiuno-gastrica*, complicazione gravissima che può interessare parzialmente o totalmente la sutura e che va corretta immediatamente.
- *Emorragia sulla trancia anastomotica o da vasi clampati*, complicanza grave che non necessariamente comporta una laparotomia d'urgenza ma che va attentamente monitorata, nella maggior parte dei casi regredisce nelle prime ore, nel restante dei casi o quando è particolarmente abbondante richiede un reintervento.

L'asportazione parziale ed ancor più se totale dello stomaco determina una serie di conseguenze più o meno gravi in parte dovute alla entità della demolizione altre volte a possibili errori di tecnica. Ricordiamo alcune di queste patologie:

- *Anemia* legata alla riduzione delle aree di mucosa gastrica ove avviene la produzione del fattore intrinseco e quindi l'assorbimento del ferro e della vitamina B12;
- *Lesioni infiammatorie* che sono conseguenza dell'azione dell'acido cloridrico prodotto in aree acido-secernenti residue o al reflusso di bile e di succhi pancreatici favorito dalla assenza del piloro asportato. Possono portare alla formazione di ulcere sulla bocca anastomotica.
- *Cancerizzazione del moncone gastrico*, per questa temibile complicazione vengono chiamati in causa il reflusso biliare e la colonizzazione batterica favorita dalla mancanza di acido cloridrico che indurrebbero gastriti atrofiche, metaplasie intestinali, formazioni polipoidi, considerate lesioni precancerose.
- *Alterato assorbimento dei principi nutrizionali*.
- *Sindromi post-prandiali* che comprendono i disturbi che insorgono in relazione ai pasti rappresentati da:
    - *Sindrome dell'ansa afferente* secondaria a fattori organici quali la formazione di ulcere sul neostoma o la stenosi post-cicatriziale o a disturbi funzionali dovuti ad errori di

tecnica operatoria. È caratterizzata dalla comparsa di nausea, dolore, senso di ripienezza post-prandiale che si risolvono abitualmente con il vomito. La patogenesi è legata ad uno svuotamento ritardato o inefficace del contenuto biliopancreatico o alimentare raccoltosi nell'ansa afferente;

- *Sindrome dell'ansa efferente* legata alla penetrazione troppo rapida del bolo alimentare nell'ansa efferente anastomizzata allo stomaco, è caratterizzata da sintomi quali: sudorazione, pallore, palpitazione, diarrea a durata variabile. L'insieme di questi sintomi è conosciuta come sindrome da rapido svuotamento gastrico o *dumping syndrome* i cui effetti peggiorano con l'ingestione di cibi ad elevato contenuto di zuccheri. La dumping syndrome viene trattata modificando il regime alimentare dei pazienti che vengono invitati a frazionare i pasti nel corso della giornata, curando che siano leggeri, a scarso contenuto di zuccheri, ricchi di proteine, con modesta assunzione di bevande. I sintomi tendono di solito a scomparire entro un periodo compreso tra i 3 e i 12 mesi, ma possono diventare permanenti e richiedere una correzione chirurgica con riconversione dell'anastomosi.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO

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%. 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. 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. Tuttavia, una metanalisi, basata su dati del "GASTRIC Group" ha confermato una riduzione della mortalità a 5 anni del 18% nei pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante. 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. 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 pre-operatoria o neo-adiuvante). Questa strategia terapeutica trovava la sua giustificazione nel tentativo di aumentare il tasso di esecrabilità 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 due considerazioni: la prima era che il paziente con neoplasia gastrica avanzata presentava spesso un corteo sintomatologico (disfagia, dolore) tale da interferire con la qualità di vita, per cui il 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, con l'ulteriore vantaggio, in caso di rapida progressione e/o impossibilità di intervento radicale, di evitare una chirurgia "esplorativa".

GIST

La gestione ottimale dei GIST rappresenta un esempio importante di approccio multidisciplinare richiedendo l'embricazione di diverse discipline dell'anatomia patologica alla radiologia, dall'oncologia clinica all'oncologia chirurgica, perché l'intervento terapeutico risulti curativo. La multidisciplinarietà consente di ottenere diversi benefici come la riduzione della recidiva con aumento della sopravvivenza, l'ottimizzazione del timing chirurgico e la possibilità di eseguire una chirurgia "organ sparing", l'aumento del numero di neoplasie che possono essere sottoposte ad intervento chirurgico attraverso la citoriduzione ottenuta per via farmacologica, e l'aumento della risposta alla terapia target tramite il debulking chirurgico.

MALATTIA PRIMITIVA

Tutti i GIST devono essere considerati come potenzialmente maligni e la completa resezione chirurgica è considerata ad oggi l'unico trattamento curativo per la malattia primitiva non metastatica. Si stima che circa il 50% dei GIST gastrici siano localizzati al momento della diagnosi e che una resezione completa possa essere effettuata nel 95% dei casi.

La resezione chirurgica dovrebbe essere tale da garantire margini microscopici negativi (R0) e mantenere intatta la pseudocapsula.

Storicamente si pensava fossero necessari 1-2 cm di margine negativo per essere considerata curativa ma De Matteo et al. Hanno dimostrato che sono le dimensioni e la sede del tumore a influenzare la prognosi e non lo stato dei margini. Non vi è comunque nessuna evidenza che in caso di resezione R1 vi sia la necessità di reintervento. In questo caso sorge invece l'esigenza di vagliare tutte le possibili alternative a disposizione compresa l'adozione di un atteggiamento di attesa o il ricorso a terapia adiuvante con Imatinib.

I GIST devono essere manipolati con attenzione per evitarne la rottura e il sanguinamento intraperitoneale entrambi connessi con una prognosi negativa e con alto rischio di recidiva.

La rottura del tumore deve essere considerata alla stregua di una resezione R2 e si associa ad una riduzione della sopravvivenza a 17 mesi.

Spesso non è disponibile una diagnosi preoperatoria definita a causa del rischio di disseminazione della neoplasia nel caso si effettui un prelievo bioptico.

Prima di procedere con l'escissione della massa l'addome va attentamente esplorato per escludere la presenza di lesioni secondarie livello epatico e del peritoneo. I GIST gastrici spesso costituiscono delle voluminose masse che dislocano le strutture circostanti e la cui origine può non essere facilmente identificabile alle scansioni TC ma che, nonostante un aspetto maligno all'imaging radiologico, possono essere facilmente scollati dagli organi adiacenti.

Questa loro caratteristica fa si che spesso una wedge resection della neoplasia, con risparmio dell'organo e della sua funzionalità, risulti sufficiente anche per le neoplasie di maggiori dimensioni. Resezioni più ampie infatti non hanno mostrato alcun vantaggio dal punto di vista oncologico, considerata anche la scarsa tendenza dei GIST ad infiltrare e diffondersi oltre la parete gastrica, inoltre non risulta neanche necessaria una linfoadenectomia sistematica data la loro scarsa tendenza alla metastatizzazione linfonodale.

Talvolta comunque il tumore può risultare tenacemente adeso agli organi circostanti e questo può richiedere l'esecuzione di una resezione "en bloc", comprendente la massa e le strutture ad essa adese.

Sono disponibili oggi diverse modalità più o meno invasive di intervento e tanto le dimensioni quanto la sede guidano verso la scelta dell'approccio chirurgico da adottare.

Secondo le linee guida NCNN tutti i GIST di dimensioni >2cm dovrebbero essere resecati, tuttavia la gestione terapeutica delle neoplasie di dimensioni <2cm scoperte incidentalmente è controversa. Le conoscenze circa la storia naturale di queste neoplasie sono scarse, spesso si tratta di lesioni biologicamente indolenti, che non mostrano la tendenza ad accrescersi, ma in alcuni casi possono essere precursori di GIST clinicamente significativi.

Nel caso di tumori sottomucosi di piccole dimensioni è stata considerata la possibilità di ricorrere alla resezione endoscopica. Le tecniche di resezione endoscopica includono diversi metodi come la

“band/ligation” o resezione additiva, la polipectomia con laccio, e più frequentemente la dissezione della sottomucosa, del tutto simile alla mucosectomia che viene effettuata negli stadi precoci del carcinoma gastrico. Tuttavia, queste procedure risultano gravate da un alto tasso di perforazione perché i GIST originano dallo strato della muscolare propria e necessitano di una dissezione più profonda che non l’early gastric cancer. Coesiste inoltre anche il rischio di resezione incompleta, con la possibilità connessa di recidiva del tumore, perché i GIST sono spesso fragili e non formano una vera pseudocapsula. La stessa resezione endoscopica risulta difficoltosa in caso di neoplasie localizzate nella regione della giunzione gastroesofagea al pari delle tecniche più invasive. Il suo ruolo nella terapia dei GIST gastrici rimane pertanto controverso. I piccoli GIST potrebbero essere sottoposti a follow up per via endoscopica ma la frequenza con cui si dovrebbero effettuare le indagini di routine rimane incerta. Per un sottogruppo di pazienti con GIST gastrici molto piccolo (<2 cm), in assenza di caratteristiche ad alto rischio all’EUS, viene raccomandata una sorveglianza endoscopica a cadenza semestrale o annuale. La sopravvivenza dopo l’intervento chirurgico per i GIST è favorevole se confrontata con quella di altri sarcomi intra-addominali. La completa resezione chirurgica dei GIST è associata ad un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 48-70% ma il 40-80% ricorre indipendentemente dall’esecuzione di una resezione istopatologicamente completa.

I pazienti con resezione completa di neoplasia hanno una sopravvivenza a 5 anni dall’intervento del 54%, con una sopravvivenza media di 66 mesi.

TERAPIA NEOADIUVANTE

I limiti principali al trattamento chirurgico della malattia primitiva sono costituiti dalla sua localizzazione anatomica e dalle dimensioni.

Le linee guida NCNN ed ESMO raccomandano il ricorso alla terapia neoadiuvante sia per tumori di dimensioni molto grandi che per neoplasie inizialmente descritte come non resecabili.

La riduzione delle dimensioni della neoplasia si riflette positivamente sulla terapia chirurgica riducendo la morbidità connessa con l'intervento chirurgico e consentendo di effettuare una chirurgia meno demolitiva con conservazione della funzionalità d'organo, e riduce nel contempo il rischio di rottura e disseminazione tumorale.

La terapia con Imatinib, inoltre, può consentire di raggiungere la resecabilità per tumori inizialmente considerati non resecabili.

La dose giornaliera è di 400 mg/dl fino a pochi giorni prima dell'intervento e da riprendere subito dopo appena ristabilita capacità di assumere farmaci per os. Secondo le linee guida l'intervento chirurgico andrebbe effettuato dopo 6-12 mesi dalla conferma del raggiungimento della risposta massima da parte della neoplasia, definita come mancanza di ulteriore miglioramento in due TC successive. Se le immagini TC documentano la progressione di malattia, l'intervento chirurgico è raccomandato dopo aver sospeso l'Imatinib.

Nel caso di pazienti con GIST che presentino una mutazione dell'esone 9 questi possono beneficiare di un aumento della dose a 800mg/dl. L'analisi mutazionale può essere d'ausilio nella scelta di intraprendere o meno la terapia molecolare, permettendo di escludere a priori le neoplasie con mutazioni non sensibili ad Imatinib (es PDFRA D842V).

PET o PET TC/RM possono essere invece utili per valutare molto rapidamente la risposta del tumore, nel giro di poche settimane in modo tale da non dilazionare ulteriormente il tempo chirurgico in caso di mancata risposta alla terapia.

La mancata risposta all'Imatinib si registra in meno del 10% dei casi e comunque richiede follow up a breve termine con TC ogni 3 mesi.

Le linee guida ESMO raccomandano l'esecuzione di PET o PET TC/RM ad intervalli di poche settimane per identificare la presenza di una rapida progressione della malattia.

TERAPIA ADIUVANTE

Nonostante la resezione chirurgica completa del tumore primitivo sia possibile nell'85% dei casi circa il 50% dei pazienti vanno incontro a recidiva di malattia, in un tempo medio di 18-24 mesi.

Questa osservazione costituisce il razionale per il ricorso alla somministrazione di Imatinib nel periodo postoperatorio. Diversi studi hanno dimostrato come Imatinib sia ben tollerato come prolunghi il periodo di sopravvivenza libera da malattia.

La Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicines Agency (EMEA) hanno approvato l'uso di Imatinib in terapia adiuvante rispettivamente nel 2008 e 2009 per i GIST con KIT mutato, sulla base dei risultati di uno studio di fase III doppio cieco, controllato e multicentrico che vedeva coinvolti 713 pazienti sottoposti, per 1 anno, a terapia con Imatinib o placebo dopo resezione di GIST > 3 cm.

Le linee guida NCNN e ESMO raccomandano di continuare terapia adiuvante per tre anni alla dose standard di 400 mg/die nei pazienti ad alto o intermedio rischio di recidiva mentre non è indicato per pazienti a basso rischio.

Una corretta valutazione del rischio di recidiva risulta essere fondamentale e in questo il monogramma elaborato da Gold et al. Può aiutare ad identificare quali pazienti possono beneficiare della terapia adiuvante con Imatinib.

Alcuni GIST ad alto rischio tendono a recidivare anche durante la terapia adiuvante per cui è necessario un attento monitoraggio con frequenti TC/RM dell'addome da riservare soprattutto a quei pazienti con GIST ad alta conta mitotica e ad insorgenza non gastrica per identificare le recidive precoci di malattia.

In genere i GIST con un'altra conta mitotica e ad insorgenza non gastrica tendono frequentemente a recidivare anche se sottoposti a terapia adiuvante ed alcuni dei tumori che recidivano durante trattamento con Imatinib suggeriscono la necessità di ricorrere a trattamenti più efficaci.

Le strategie alternative potrebbero includere l'aumento della dose di somministrazione dell'Imatinib o il ricorso a nuovi agenti farmacologici somministrati in combinazione o in sequenza.

Comunque, la durata ottimale della terapia non è ancora stata ben definita alcuni GIST ricorrono anche dopo il termine dei 3 anni raccomandati di terapia adiuvante cosa che suggerirebbe la valutazione di aumentare la durata del trattamento.

Nei pazienti con residui macroscopici di malattia (resezione R2), le linee guida raccomandano che la terapia adiuvante con Imatinib sia posta in considerazione per tutti i pazienti inclusi quelli sottoposti con Imatinib preoperatorio. Una resezione addizionale può essere considerata per rimuovere la malattia residua e il trattamento con Imatinib dovrebbe essere proseguito anche dopo la nuova resezione, indipendentemente dallo stato dei margini, fino alla progressione.

MALATTIA RECIDIVA O METASTATICA

I GIST non sono sensibili ai comuni farmaci citotossici (de matteo 200) e per la malattia recidiva o metastatica, il trattamento standard è ora l'Imatinib.

L'Imatinib mesilato è un inibitore selettivo dei recettori tirosin chinasici (TKI) c-ABL, BCR-ABL, c-KIT e PDGFRA. L'imatinib tramite l'inibizione del c-KIT mutate nei GIST determina l'arresto della proliferazione delle cellule tumorali e la loro apoptosi.

Nella valutazione della malattia andrebbe distinta una malattia stabile, una malattia localmente progressiva, definita come progressione in uno o più siti della malattia, in cui tutti i siti di progressione possono essere resecati, e una malattia generalizzata, definita come malattia che progredisce in siti multipli non consentendo la resezione completa.

La sopravvivenza libera da malattia a 12 mesi dell'intervento era dell'80%, 33% e 0% rispettivamente per malattia stabile, localmente progressiva e generalizzata. Mentre pazienti con malattia stabile hanno mostrato una buona sopravvivenza libera da malattia, nei pazienti con malattia localmente progressiva la chirurgia non previene la recidiva di malattia, e nei pazienti con malattia generalizzata

la chirurgia non da beneficio in termini di sopravvivenza con una media di recidiva di 2,9 mesi e di morte di 5,6 mesi.

Secondo le linee guida NCNN le indicazioni per l'intervento chirurgico nei GIST ricorrenti o metastatici sono: malattia stabile o responsiva alla terapia con inibitori tirosin chinasici, cloni isolati di malattia progressiva durante terapia medica dopo iniziale risposta (indicativi di resistenza secondaria) mentre in altri siti la malattia rimane stabile (progressione limitata della malattia).

La chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione anche in pazienti con emergenze imminenti come significativa degenerazione cistica e potenziale rischio di perforazione. L'analisi dei dati disponibili ha mostrato che, prima dell'introduzione dell'Imatinib, il tempo medio di recidiva dopo la resezione di GIST primitivi era approssimativamente di due anni.

Nei pazienti con malattia metastatica trattata con la sola chirurgia la prognosi era altamente sfavorevole con una sopravvivenza media di 19 mesi.

Il ricorso alla chirurgia andrebbe valutato anche nel panorama di una malattia stabile o di risposta parziale considerando che comunque la massa residua ospita cellule vitali.

L'Imatinib può essere continuato fino all'intervento e ripreso subito dopo non appena il paziente è in grado di assumere farmaci per os.

Secondo le indicazioni NCNN, la terapia con Sunitinib invece andrebbe sospesa 5-7 giorni prima dell'intervento e ripresa 2 settimane dopo. Per quanto riguarda pazienti in terapia con Sunitib l'impatto della chirurgia non è ben documentato anche se sembrerebbe che anche in questo caso un intervento chirurgico a scopo citoriduttivo sia associato a un miglioramento della sopravvivenza.

Le linee guida raccomandano di valutare la risposta a 3 mesi dall'inizio della terapia con Imatinib per stabilire se il GIST sia diventato resecabile. In alcuni casi selezionati la risposta può essere valutata prima di 3 mesi.

Se il GIST rimane non resecabile è raccomandata la prosecuzione della terapia con Imatinib fino alla progressione.

Gli effetti collaterali più comuni che si riscontrano in corso di terapia con Imatinib sono edema (soprattutto periorbitale), astenia, diarrea, nausea, dolore addominale, dolore muscolo-scheletrico e rash cutaneo.

La dose iniziale di Imatinib è 400 mg/die fino a comparsa di progressione di malattia o intolleranza da parte del paziente.

In passato in caso di mancata risposta alla terapia con Imatinib era raccomandato l'aumento della dose ma è stato dimostrato come questa procedura non correli in modo statisticamente significativo con un aumento della sopravvivenza.

L'approccio standard ora è quello di somministrare 400 mg/die di Imatinib per i GIST in stadio avanzato aumentando la dose a 800 mg/die in caso di progressione o in caso di GIST con mutazione dell'esone 9.

Il Sunitinib malato è un inibitore tirosin chinasico di seconda linea utilizzato nei pazienti con intolleranza o resistenza ad Imatinib. I target di questo farmaco come per l'imatinib sono c-KIT, PDGFRA e VEGF (Vascular Endothelial Growt Factor). La terapia con Sunitinib può determinare la comparsa di diversi effetti avversi sia ematologici come neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia che non ematologici come diarrea, nausea, anoressia, disgeusia, astenia, alterazioni della pigmentazione cutanea e sindrome mani-piedi.

Regorafenib è un altro farmaco TKI approvato per la terapia di terza linea dei GIST in grado di agire, oltre che su KIT e PDGFRA, anche su VEGFR, RET, FGFR e BRAF.

Il Regorafenib trova indicazione nel caso del fallimento delle altre terapie definite come intolleranza o progressione in caso di terapia con Imatinib e sola progressione con Sunitib.

Gli effetti avversi più comuni di questo farmaco sono ipertensione, rash cutaneo, diarrea e sindrome mani-piedi.

Anche in caso di malattia avanzata può trovare giustificazione il ricorso alla chirurgia effettuata a scopo palliativo per ridurre i sintomi determinati dall'estensione della massa.

Per le metastasi peritoneali i tumori tendono ad esser più aderenti ai tessuti circostanti precludendo la possibilità di resezioni limitate come nella malattia primitiva. Nel caso in cui vengano riscontrate metastasi intra-addominali potrebbero rendersi necessari interventi di omentectomia, stripping peritoneale, e resezione epatica. La resezione delle metastasi peritoneali è spesso seguita da recidiva. Le metastasi epatiche sono spesso diffuse ad entrambi i lobi precludendo la possibilità per epatectomie standard per ottenere la resezione completa.

Secondo le linee guida NCNN potrebbero in questo caso essere considerate terapie alternative come l'ablazione a radiofrequenza o anche il trapianto epatico, il ricorso a quest'ultimo non risulta però supportato da sufficienti studi.

La risposta all'Imatinib di queste neoplasie si attesta intorno al 60-70%. I criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), comunemente usati per valutare la risposta tumorale alla terapia medica, non sono sensibili nel caso dei GIST sottoposti a terapia molecolare perché considerano come unico parametro di valutazione la riduzione delle dimensioni tumorali.

Choi et al. Hanno pertanto proposto dei nuovi criteri, che prendono in considerazione sia la densità che la dimensione del tumore e che risultano più sensibili e precisi nel valutare la risposta dei GIST alla terapia.

La risposta alla terapia si manifesta tipicamente con una riduzione della densità tumorale alla TC con mezzo di contrasto per la comparsa di necrosi o di fenomeni di degenerazione mixoide o cistica. La neoplasia diventa omogenea e ipodensa, e i vasi tumorali scompaiono.

Queste variazioni possono essere viste entro uno-due mesi dall'inizio della terapia nei GIST, con una buona risposta all'Imatinib e hanno un valore prognostico favorevole, anche in assenza di riduzione della massa tumorale.

Negli stadi iniziali della terapia infatti la riduzione della densità non va di pari passo con la riduzione delle dimensioni, in alcuni casi si può assistere anche ad un aumento delle dimensioni della massa, che può rimanere una recidiva, a causa dello sviluppo di emorragia o degenerazione mixoide intratumorale.

Una riduzione della dimensione può non essere visibile prima di 6-12 mesi dall'inizio della terapia.

CR	Scomparsa di tutti i foci noti di malattia e assenza di nuove lesioni
PR	Riduzione di almeno il 30% delle dimensioni misurabili
SD	Dimensione della lesione che non rispetta i criteri precedenti
PD	Aumento dimensionale del 20%, comparsa di nuove lesioni

La TC è importante sia per valutare la presenza di malattia stabile che per identificare ogni segno di vera progressione del tumore che può essere il segnale dell'emergenza di resistenza clonale all'Imatinib. La progressione spesso si manifesta come un nuovo piccolo nodulo intratumorale, conferendo alla massa un aspetto di "nodulo del nodulo"

Criteri RECIST per la valutazione della risposta alla terapia

Criteri Choi per la valutazione della risposta alla terapia

CR	Scomparsa di tutti i foci noti di malattia e assenza di nuove lesioni
PR	Riduzione dimensionale di almeno il 10%, riduzione dell'enhancement contrastografico del 15% o più
SD	Dimensione e contrasto della lesione che non rispettano i criteri precedenti
PD	Riduzione dimensionale di almeno il 10% senza riduzione del contrasto, comparsa di nuove lesioni

ANALISI MUTAZIONALE

La caratterizzazione molecolare ha un importante ruolo per consentire l'ottimizzazione della terapia medica, considerando che in alcuni casi le neoplasie possono essere resistenti all'Imatinib. Recentemente è stato proposto anche un metodo, meno invasivo della biopsia tumorale, per evidenziare la presenza di mutazioni resistenti nel DNA dei GIST nel sangue circolante. La resistenza può essere sia primitiva che secondaria. La resistenza primitiva interessa circa il 10% dei GIST ed è definita come l'evidenza di progressione clinica della malattia entro i primi sei mesi dell'inizio della

terapia con Imatinib ed è più comune nei pazienti che presentano mutazioni a carico dell'esone 9 (16%) del gene c-kit, dell'esone 18 di PDGFRA, in particolare la più comune di queste mutazioni (D842) conferisce una resistenza completa, o nei GIST Wild-Type (23%). I GIST con mutazioni dell'esone 11, nonostante mostrino una prognosi peggiore, sono caratterizzati da un'alta sensibilità all'Imatinib e solo nel 5% dei casi mostrano una resistenza primitiva al farmaco. Il meccanismo molecolare con cui questi GIST siano primariamente resistenti all'Imatinib non è noto. La resistenza secondaria che si sviluppa progressivamente dopo un'iniziale risposta alla terapia, è stata correlata all'acquisizione di nuove mutazioni che si localizzano sempre negli esoni che codificano per il dominio tirosinchinasico e si verifica principalmente nei GIST con mutazioni a carico dell'esone 11. La comparsa di resistenza può manifestarsi in molteplici modalità con la crescita di un nodulo in una lesione pre-esistente e clinicamente quiescente, lo sviluppo di altre lesioni o la diffusione metastatica. Le nuove mutazioni non sono casuali, tendono ad interessare lo stesso gene e allele che mostra la mutazione primaria e agiscono andando a mutare la tasca di legame dell'ATP (V654 e T6071) o interferendo con l'accesso a questa tasca, attraverso modificazioni conformazionali nel loop di attivazione del dominio chinasico (D820 e N822K).

Un altro meccanismo meno frequente di resistenza secondaria è l'amplificazione genomica del recettore. Nel caso si sviluppi una resistenza secondaria le cellule neoplastiche sono ancora dipendenti da KIT o PDGFRA e questo è alla base della sperimentazione di nuove molecole, come Regorafenib, in grado di superare le resistenze acquisite e da utilizzare quindi nella terapia di terza linea. Mutazioni secondarie all'esone 14 (T670I) sono più aggressive, caratterizzate da precoci metastasi e più breve intervallo libero da malattia, rispetto a mutazioni di esone 13 o 17 dopo terapia prolungata con Imatinib. È stato anche dimostrato come le mutazioni secondarie interessano in realtà solo i noduli che vanno incontro a progressione di malattia e sono un risultato dell'espansione clonale. La resistenza all'Imatinib può essere superata aumentando la dose a 800 mg/dl o sostituendolo con il Sunitinib. Per quanto riguarda il Sunitib è altamente sensibile a livello della tasca di legame dell'ATP (V654A) e alla mutazione gatekeeper che conferiscono resistenza all'Imatinib. Alcune delle

mutazioni che conferiscono resistenza all'Imatinib inclusa D816H/V sono resistenti anche al Sunitinib, molto efficace in tumori con mutazione all'esone 9. L'insorgenza di resistenze ai farmaci di seconda linea costituisce il razionale per lo sviluppo di ulteriori terapie alternative.insorgenza di resistenze ai farmaci di seconda linea costituisce il razionale per lo sviluppo di ulteriori terapie alternative.

PROGNOSI E FOLLOW UP

CARCINOMA GASTRICO

La sopravvivenza complessiva a 5 anni del cancro gastrico si aggira attorno a valori del 5-17%.

La prognosi è comunque estremamente variabile in funzione dello stadio della malattia. La sopravvivenza a 5 anni è ovviamente nulla in caso di inoperabilità della neoplasia o quando siano stati eseguiti solo interventi palliativi. Tra i pazienti sottoposti a chirurgia radicale, la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 25%. La prognosi è notevolmente migliore per l'EGC, nel quale la guarigione si ottiene nell'80-90% dei casi.

I fattori che appaiono più direttamente legali alla prognosi sono l'interessamento in profondità della parete gastrica e il coinvolgimento linfoghiandolare. La morfologia macroscopica del tumore, la sua estensione e le sue caratteristiche istologiche non vengono spesso considerate come fattori prognostici autonomi, in quanto finiscono con il condizionare l'infiltrazione in profondità della parete gastrica e le metastasi linfonodali.

È dunque di fondamentale importanza una diagnosi quanto più precoce possibile del cancro gastrico, che attualmente è l'unico elemento in grado di migliorare la prognosi.

Nel nostro Paese, nell'impossibilità di eseguire uno screening di massa, è quindi preciso dovere del medico indirizzare agli accertamenti diagnostici i pazienti che rientrano nelle categorie a rischio anche se asintomatici o che presentano una sintomatologia sia pure sfumata e aspecifica. È un grave errore identificare il cancro gastrico con sintomi eclatanti, che sono espressione solo di stadi molto avanzati della malattia, il cui trattamento è spesso inefficace ai fini di una radicalità oncologica.

Per i pazienti sottoposti a trattamento chirugico con intervento di radicalità la sopravvivenza a 5 anni è del 25-30%, mentre nelle forme di early gastric cancer la sopravvivenza a 5 anni è dell'85-95%. Nei pazienti con malattia avanzata la sopravvivenza a 5 anni è minore del 10%.

Non esiste evidenza che l'esecuzione di routine degli esami sottoindicati possa portare a reali benefici in termini di miglioramento delle sopravvivenze dei pazienti.

Per i primi tre anni dal termine del trattamento/chirurgia:

- visita clinica ogni 6 mesi
- eco addome/rx torace ogni 6 mesi
- esofagogastroduodenoscopia di controllo entro 1 anno dalla chirurgia (poi solo in presenza di sintomatologia specifica)
- fino al quinto anno controlli annuali
- monitoraggio vitamina B12 e Folati una volta all'anno

GIST

Negli anni i tentativi di classificare i GIST in base al loro comportamento clinico hanno portato allo sviluppo di diversi nomogrammi prognostici, elaborati prendendo in esame diversi fattori che in maniera indipendente sono risultati in grado di influenzare l'outcome della patologia. La stratificazione di rischio NIH, stilata in seguito ad un Workshop sui GIST tenutosi nell'aprile del 2001 e che nel tempo è diventata la modalità di stadiazione più utilizzata, considera come paramentri predittivi del decorso della malattia la dimensione della neoplasia e il numero di mitosi in 50 campi ad alto ingrandimento (HPF). In questa classificazione i GIST sono suddivisi in 4 categorie di rischio (molto basso, basso, intermedio ed alto). Tuttavia, la NIH ha notevoli limitazioni, vede infatti raggruppati nella medesima classe di rischio neoplasie a comportamento altamente eterogeneo e non contempla la possibilità, seppur rara che anche tumori di piccole dimensioni e con bassa conta mitotica possano metastatizzare.

Inoltre, tale classificazione non considera molti altri fattori come la sede di origine o la presenza di rottura del tumore che sono risultati ugualmente importanti nel determinare la prognosi. Un'altra modalità di classificazione ampiamente usata è quella dell'Armed Forces Institute of Pathology

(AFIP), stilata sulla base dell'osservazione di un'ampio campione che ha permesso di dimostrare come i tumori ad insorgenza gastrica abbiano un comportamento meno aggressivo. Anche in questa classificazione, che sembra offrire una migliore previsione del comportamento dei GIST rispetto alla precedente, sono state individuate quattro classi di rischio.

Le classi a rischio molto basso e basso raggruppano le neoplasie a prognosi favorevole. Nella serie analizzata per elaborare questo monogramma prognostico i pazienti con neoplasie di dimensioni minori di 2 cm e con un numero di mitosi minori di 5 per 50 HPF (neoplasie a rischio molto basso secondo NIH) non avevano mostrato la comparsa di metastasi o mortalità tumore correlata, che invece si manifestavano già nel 2% dei pazienti tumori di dimensioni tra 2 e 10 cm e numero di mitosi minore di 5 per 50 HPF (rischio basso o intermedio secondo NIH).

L'86% dei pazienti con tumori di dimensioni >10 cm e con mitosi >5 per 50 HPF sono morti per GIST, mentre i pazienti con tumori a localizzazione gastrica hanno mostrato una mortalità bassa (11%) anche se facenti parte del gruppo ad alto rischio secondo NIH.

In questa serie la più alta percentuale di malattia progressiva è stata registrata per tumori della giunzione esofago gastrica (53%) e del fondo (36%9, la più bassa per quelli insorti a livello antrale (8%). Ulteriori sistemi classificativi sono stati proposti nel 2006 da Miettinen et al, e nel 2008 da Joensuu et al. Quest'ultimo include come fattore predittivo di una prognosi sfavorevole la presenza di rottura del tumore indipendentemente dalle dimensioni e dal numero di mitosi. Prima dell'introduzione dell'Imatinib la sopravvivenza media era comunque di 33,4 mesi in caso di mutazioni di KIT.

Un nomogramma prognostico per stabilire l'outcome postoperatorio di sarcomi e altri tumori maligni è stato sviluppato dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in cui si assegnano punti sulla base delle dimensioni tumorali, indice mitotico e sede del tumore per calcolare il rischio di recidiva a 2 e 6 anni dopo resezione chirurgica.

Nel tempo si è tentato di trovare la relazione di altri fattori che potessero prevedere un decorso più o meno favorevole della malattia. Così la presenza di sintomatologia è stata correlata con una prognosi

peggiore e in alcuni studi è stata vagliata la possibilità di includere anche le caratteristiche istologiche tra i fattori predittivi del possibile comportamento della neoplasia, essendo stato dimostrato come i GIST di epitelioide o misto abbiano la tendenza a mostrare un comportamento più aggressivo rispetto alla controparte a cellule fusate. Anche la presenza di determinate mutazioni di KIT è in grado di predire indipendentemente un outcome sfavorevole, in particolare GIST con mutazioni in frame che coinvolgono i codoni 557 e 558 dell'esone 11 e mutazioni missenso hanno un alto tasso di recidiva a 5 anni dall'intervento chirurgico (89%).

È stata anche osservata la tendenza dei GIST gastrici con mutazioni a carico dell'esone 13 ad essere più grandi ed aggressivi rispetto ad altri GIST gastrici, mentre la presenza di mutazioni dell'esone 18 del PDGFRA è stata associata con basso potenziale metastatico.

Comunque la valutazione dello stato mutazionale non è stata incorporata in nessun normogramma prognostico.

Numerosi altri fattori sono stati studiati come la presenza di necrosi tumorale, il grado di atipia cellulare, l'alta cellularità, la presenza di ulcerazione, l'invasione della mucosa, l'espressione di Ki-67/MIB, S-100, CD44, diversi fattori di crescita, bcl-2, p53, COX-2, p16 (INK4A), p14 (ARF), Insuline-like growth factors 1 e 2, diverse cicline, proteina del retinoblastoma, MDM2, HIF-1a, c-myc, la ploidia del DNA, l'attività telomerasica, la densità dei microvasi, la mancata espressione di KIT.

Comunque, la corretta definizione dell'importanza prognostica di questi fattori è resa difficile dalle piccole dimensioni delle coorti di studio e dalla natura retrospettiva di questi studi. In molti casi, inoltre, questi fattori erano associati con altre caratteristiche ad alto rischio riducendo la sensibilità nello stabilire se questi fattori influenzassero indipendentemente la prognosi.

Non esiste un protocollo di follow up ben definito per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per GIST. La stratificazione di rischio basata sulla conta mitotica, dimensione del tumore e sede può essere utile nella scelta della routine nella sorveglianza. Le linee guida ESMO propongono un follow up più stretto per i pazienti con GIST a rischio alto o intermedio che TC o RM di controllo

addomino/pelvica ogni 3-6 mesi durante terapia adiuvante, ogni 3 mesi per due anni dalla sospensione della terapia adiuvante e quindi ogni sei mesi per 5 anni e annualmente per altri 5 anni. Per tumori a basso rischio l'utilità di un follow up di routine non è nota, sono comunque raccomandate TC o RM di controllo ogni 6-12 mesi per 5 anni. Tumori a rischio molto basso non richiedono un follow up di routine sempre però nell'ottica di un possibile seppur basso rischio di recidiva.

SCOPO DELLO STUDIO

La chirurgia rimane il Gold Standard nella terapia della malattia primitiva non metastatica. L'obiettivo della gestione chirurgica dei tumori gastrici è quello di ottenere la resezione completa della neoplasia con margini microscopicamente negativi (R0), evitandone la rottura ed il sanguinamento per scongiurare il rischio di diffusione delle cellule neoplastiche.

La chirurgia tradizionale per i tumori gastrici prevede l'intervento a cielo aperto ma negli ultimi due decenni si è fatta strada la chirurgia mininvasiva (robotica e laparoscopica) che ha portato tutta una serie di vantaggi già evidenti nell'immediato postoperatorio.

Alla luce di queste considerazioni lo scopo di questo studio è stato quello di stabilire la praticabilità e la sicurezza della chirurgia mininvasiva nel trattamento dei tumori gastrici e di paragonare l'approccio laparoscopico e robotico a quello laparotomico nella gestione di queste neoplasie.

Si è valutata l'ipotesi che i due diversi approcci siano del tutto paragonabili in termini di sicurezza e di radicalità oncologica e che, considerati i vantaggi, l'approccio mininvasivo possa diventare la tecnica di scelta nella terapia dei tumori gastrici.

PAZIENTI E METODI

Nel nostro studio sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti a gastroresezione chirurgica per tumore gastrico da 01/2013 a 07/2020 presso l'U.O di Clinica Chirurgica di Ancona (Direttore Prof. Mario Guerrieri)

Sono stati reclutati 115 pazienti affetti da carcinoma gastrico (F46, M49) e tumore stromale gastrointestinale (F13, M7), 59 di sesso femminile e 56 di sesso maschile, con un'età media di 73,76 anni.

Sulla base della tecnica chirurgica utilizzata i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: pazienti sottoposti a gastroresezione per via laparoscopica (32), per via robotica (9) e pazienti sottoposti ad intervento a cielo aperto (74).

La scelta terapeutica è stata eseguita con il consenso informato del paziente e le informazioni in esso contenute comprendevano il rischio di emorragia, deiscenza anastomotica e di conversione alla tecnica open.

La durata dell'intervento chirurgico è stata valutata come l'intervallo di tempo intercorso tra la prima incisione e l'ultima medicazione.

Il pezzo operatorio è stato sottoposto ad esame anatomo-patologico per identificare lo stato dei margini, la presenza di eventuale coinvolgimento linfonodale, l'istotipo, la densità cellulare e il numero di mitosi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una gastroresezione chirurgica, in due casi si è fatto ricorso alla terapia neoadiuvante ed in un paziente vi è stata una conversione da un approccio laparoscopico ad un intervento in open.

La presentazione clinica è stata la seguente: calo ponderale, dispepsia, epigastralgia, vomito, disfagia, astenia, anemia, melena; tutti i pazienti hanno eseguito, per conferma diagnostica, EGDS + prelievo bioptico per conferma diagnostica.

La stadiazione preoperatoria si è avvalsa delle seguenti metodiche di imaging: ecografia, TAC, RMN, PET/TC, eco-endoscopia.

Per quanto riguarda il decorso post-operatorio sono stati considerati il tempo di recupero della funzionalità intestinale, l'insorgenza di complicanze e la durata della degenza ospedaliera.

Tra i tre gruppi non è stata notata una differenza statisticamente significativa per età e sesso.

TECNICHE CHIRURGICHE

TECNICA CHIRURGICA LAPAROSCOPICA

La tecnica di scelta del nostro gruppo di studio è stata la gastroresezione.

Il paziente è posizionato supino sul tavolo operatorio con braccia addotte e in leggero anti-Trendelenburg per allontanare la matassa intestinale dal campo operatorio.

Il monitor è laterale alla sinistra del paziente, il primo operatore si posiziona alla destra del paziente, il secondo operatore alla sinistra del paziente e l'operatore con la telecamera alla sinistra del primo.

La prima incisione trasversale è effettuata a livello sovra o sotto ombelicale ed è eseguita dall'induzione di pneumoperitoneo fino al raggiungimento di una pressione di 12-14 mmHg, secondo tecnica di Hasson, che prevede l'introduzione di un trocar a punta smussa nella minilaparotomia ombelicale. L'ottica è inserita nel trocar ombelicale e successivamente vengono posizionati sotto visione altri 3 o 4 trocars, di dimensioni comprese tra i 5 e i 10 mm per consentire l'introduzione degli strumenti laparoscopici.

Prima di procedere con la resezione si effettua un'accurata esplorazione della cavità addominale per escludere la presenza di metastasi epatiche o peritoneali.

È molto importante maneggiare le neoplasie delicatamente per evitare rischio di recidive e quindi una prognosi sfavorevole.

La tecnica di resezione varia a seconda della sede e delle dimensioni della neoplasia. È necessario mantenere un sufficiente margine libero, previa accurata emostasi e scollamento di eventuali aderenze. Per evitare stenosi la suturatrice dovrebbe essere perpendicolare all'asse lungo dello stomaco.

Le lesioni localizzate a livello della grande curvatura richiedono l'apertura del legamento gastrocolico tramite strumento a radiofrequenza e la mobilizzazione dello stomaco. Anche nel caso in cui la sede del tumore sia la piccola curva lo stomaco viene mobilizzato con apertura della retrocavità degli epiploon.

La localizzazione posteriore determina maggiori difficoltà tecniche. In questo caso è necessario guadagnare l'accesso alla retrocavità degli epiploon tramite apertura del legamento gastrocolico e sollevamento della grande curvatura dello stomaco per esporne la parete posteriore.

La lesione, tuttavia, può non essere facilmente localizzata.

L'estrazione del tumore è sempre stata fatta in maniera protetta tramite l'impiego di endobag, allargando, se necessario, la mini-laparotomia ombelicale.

TECNICA CHIRURGICA LAPAROTOMICA

Il paziente è posizionato supino sul tavolo operatorio, con braccia addotte, in posizione di leggero anti-Trendelenburg.

Il primo operatore è alla destra del paziente, l'aiuto dalla parte opposta.

In modo analogo alla tecnica laparoscopica, prevede l'asportazione della porzione di parete gastrica contenente la lesione tramite l'ausilio di bisturi elettrico o di suturatrici meccaniche lineari e previa accurata emostasi.

I tumori di più grandi dimensioni o localizzati in sedi anatomiche difficilmente accessibili hanno necessitato di resezioni più ampie.

Nella gastroresezione secondo Billroth I i primi quattro tempi dell'atto chirurgico consistono nell'apertura della cavità addominale con incisione sottocostale bilaterale, nella scheletrizzazione dello stomaco e nella resezione dello stomaco. Una volta guadagnato l'accesso alla cavità addominale si procede con un'attenta revisione della superficie peritoneale e del fegato per escludere la possibilità di metastasi.

Quindi si sezionano il legamento gastrocolico e i vasi gastroepiploici di destra che vengono chiusi fino al punto di Van Goetem, con legature trasfisse non riassorbibili e sezionati con emostatsi ottenuta tramite strumento a radiofrequenza. Si passa quindi alla piccola curvatura che viene mobilizzata con l'apertura del legamento gastroepatico in zona avascolare. Si isola il duodeno postpilorico e si sezionano l'arteria gastrica destra e il ramo discendente della gastrica sinistra. Si procede alla resezione del duodeno con bisturi a lama previo posizionamento di un "rastrello" al di sotto del piloro. Due aghi retti, precedentemente lubrificati, vengono fatti passare nel rastrello e si confeziona una "borsa di tabacco" entro la quale è posizionata la testina di raccordo della suturatrice meccanica dopo aspirazione dei secreti biliari e duodenali.

Previa emostasi dei vasi della sottomucosa, si procede alla sezione dello stomaco con suturatrice meccanica lineare. Al tempo demolitivo fa seguito la ricostruzione della continuità intestinale.

L’anastomosi gastroduodenale viene effettuata tramite l’ausilio di una suturatrice meccanica che viene raccordato alla testina precedentemente posizionata sul duodeno. Si provvede quindi ad assicurare la protezione dell’anastomosi protetta con punti a sopraggitto.

Nei casi in cui è stata effettuata una Billroth II, si è preferito effettuare una gastroenteroanastomosi transmesocolica orale parziale seguita da ricostruzione ad Y secondo Roux isoperistaltica.

I primi tre tempi prevedono l’apertura e l’ispezione accurata della cavità addominale, e la scheletrizzazione dello stomaco.

Quindi si procede alla sezione del duodeno e dello stomaco. Lo stomaco viene ribattuto in alto e a sinistra, si solleva il colon trasverso mettendo in tensione il mesocolon. Si ricerca una zona avascolare di quest’ultimo, più frequentemente a sinistra dell’arteria colica media, si incide il mesocolon per una lunghezza di 8 cm, facendo attenzione a non ledere le arcate vascolari, si apre una breccia attraverso la quale si porta sul piano sovramesocolico la prima ansa digiunale.

Per localizzare la prima ansa digiunale si prende come riferimento il legamento di Treitz, questa infatti è fissa a questo legamento e oppone resistenza alla trazione.

L’utilizzazione del monitoraggio con ansa ad Y secondo Roux dopo resezione gastrica risponde al principio di ricostruire la continuità intestinale ed evitare ogni contatto dei succhi bilio-pancreatici con la mucosa gastrica e quindi il rischio di gastrite alcalina. Dopo aver localizzato la prima e la seconda ansa digiunale si procede con la sezione del mesentere in corrispondenza della 2° arcata vascolare o anche della 3° arcata qualora il mesentere si presenti retratto.

Si sezionano a questo livello le arcate vascolari di 2° e 3° ordine e quindi si seziona l’intestino ad una distanza conveniente dal legamento di Treitz.

L’ansa distale precedentemente sezionata viene trasferita nella loggia sopramesocolica attraverso la breccia del mesocolon ed è pronta per l’anastomosi. L’ansa digiunale viene presentata alla trancia gastrica per l’anastomosi che verrà eseguita in senso terminale per lo stomaco e laterale per il digiuno. Si chiude con due strati di sutura o con borsa di tabacco l’estremità dell’ansa digiunale e si rinforza l’anastomosi con punti a sopraggitto.

Il sondino naso-gastrico viene fatto pervenire nell'ansa digiunale per detendere sia lo stomaco che l'ansa digiunale.

Dopo aver effettuato l'anastomosi gastro digiunale si procede al confezionamento dell'anastomosi entero-enterica al piede dell'ansa autonomizzata che va praticata a una distanza di 60-70 cm dalla bocca anastomotica gastro-digiunale. L'anastomosi è corretta quando l'ansa prossimale che giunge dal Treitz è posta a sinistra dell'ansa ascendente senza fare torsioni. Si sutura quindi a punti staccati il mesentere dell'ansa che giunge dal Treitz al mesentere dell'ansa trasposta, riducendo o eliminando la breccia.

TECNICA CHIRURGICA ROBOTICA

La chirurgia robotica è basata sul principio per cui un intervento chirurgico è eseguito dall'operatore manovrando a distanza un robot non completamente autonomo ma capace di eseguire manovre comandate; rappresenta l'evoluzione della chirurgia mininvasiva di cui mantiene le stesse indicazioni, ma al contrario è riservata a pazienti selezionati: si tratta quindi di una chirurgia assistita dal robot di fatto manipolato dal chirurgo operatore.

In chirurgia robotica, il chirurgo si trova a qualche metro dal paziente, comodamente seduto alla consolle di manovra mediante la quale ha una visualizzazione del campo operatorio di tipo tridimensionale ad alta definizione. Il controllo dello strumentario avviene attraverso dei manipoli disposti sull'unità di controllo che permettono di manovrare le estremità degli strumenti; queste ultime sono articolate e possono eseguire movimenti virtualmente in tutte le direzioni. Queste caratteristiche permettono di eseguire con estrema facilità soprattutto quelle manovre che in chirurgia laparoscopica tradizionale risultano molto complesse, quali suture, legature intracorporee, manovre di fine dissezione ecc.

A questi evidenti vantaggi della chirurgia robotica, tuttavia, si contrappongono anche significativi limiti tra i quali devono essere ricordati i costi estremamente elevati sia per l'acquisto delle apparecchiature di base sia degli strumenti, nonché i costi di manutenzione. Altro limite è rappresentato dalla fragilità dello strumentario e dalla difficoltà di assembramento del robot stesso che richiede personale dedicato, sale operatorie di grosse dimensioni e tempi piuttosto lunghi. Infine, la stessa posizione dei trocar deve essere modificata per poter posizionare i bracci robotici.

RISULTATI

Nei tre gruppi la resezione è stata definita completa (R0) eccetto in un caso nel gruppo sottoposto a resezione laparoscopica dove il margine retratto non si prestava ad adeguato studio anatomo-patologico.

Vi è stato un decesso intraoperatorio riconducibile a comorbidità del paziente, in nessun caso si è assistito a rottura del tumore o ad altre complicanze intraoperatorie. In un paziente è stato necessario convertire l'intervento a cielo aperto a causa di difficoltà tecniche connesse con la sede o le dimensioni del tumore che rendevano impraticabile la chirurgia laparoscopica senza esporre il paziente ad eccessiva morbidità.

Non vi sono state differenze sostanziali nella durata dell'intervento chirurgico tra i tre gruppi:

- Chirurgia a cielo aperto: Adc 02:02:53 – GIST 01:38:36
- Chirurgia laparoscopica: Adc 02:16:07 – GIST 01:09:52
- Chirurgia robotica: Adc 02:23:00

Le perdite ematiche non sono risultate differire in maniera significativa.

n tutti i pz è stato posizionato un SNG e un accesso venoso centrale per NPT

La degenza media post-operatoria è stata minore per i pazienti operati mediante un approccio mininvasivo piuttosto che in open

- Chirurgia a cielo aperto: Adc 13,74 giorni – GIST 10 giorni
- Chirurgia laparoscopica: Adc 11,94 giorni – GIST 7,53
- Chirurgia robotica: Adc 11 giorni

In media i pz hanno ripreso ad alimentarsi per via orale in VII-VIII giornata previa esecuzione di una rxgrafia digerente con mdc idrosolubile (gastrografin©).

Le complicanze post-operatorie nei tre gruppi sono significativamente ridotte nei pazienti sottoposti a chirurgia robotica:

- Chirurgia a cielo aperto
    - Vomito biliare (1 Adc)
    - Ematemesi (2 Adc)
    - Peritonite da deiscenza dell'anastomosi gastrodigiunale (1 Adc)
    - Leakage anastomotico (2 Adc)
    - Raccolta addominale (2 Adc)
    - Candidosi esofagea (2 Adc)
    - Difficoltà ad alimentarsi-vomito-dolore addominale (10 Adc)
    - Iperpiressia (2 Adc)
    - C. Difficile (1 Adc – 1GIST)
    - Complicanze cardiovascolari (2 Adc)
    - Emorragia (1 Adc)
- Chirurgia laparoscopica
    - Complicanze respiratorie (1 Adc)
    - Conversione (1 GIST)
    - Anemizzazione (1 GIST)
    - Iperpiressia (1 Adc)
- Chirurgia robotica
    - Complicanze respiratorie (1 Adc)

Il follow up a 12 mesi dei pazienti sottoposti al trattamento chirurgico ha dato i seguenti risultati:

- 100 pazienti sopravvisuti
    - Chirurgia a cielo aperto

        - Adc 58
        - GIST 5
    - Chirurgia laparoscopica
        - Adc 16
        - GIST 14
    - Chirurgia robotica
        - Adc 9
  - Di cui 15 con recidive
    - Chirurgia a cielo aperto: 12
    - Chirurgia laparoscopica: 2
    - Chirurgia robotica: 1
- 15 Deceduti
  - Chirurgia a cielo aperto (Adc)
    - Comorbidità cardiovascolari: 2
    - Recidive: 10
    - Complicanze post-operatorie: 1
  - Chirurgia laparoscopica
    - Recidive: 2 (1Adc – 1GIST)
  - Chirurgia robotica

CONCLUSIONI

Nonostante il calo dell'incidenza nelle ultime decadi, il carcinoma gastrico continua ad avere una prognosi a distanza sfavorevole.

La chirurgia rappresenta il solo trattamento con finalità terapeutiche per i tumori allo stomaco.

Come confermato anche dalle pubblicazioni ad oggi disponibili l'approccio mininvasivo nel trattamento chirurgico dei tumori gastrici è sicuro ed efficace, del tutto paragonabile all'approccio laparotomico in termini di radicalità oncologica.

Con queste premesse, considerando i vantaggi connessi con la chirurgia laparoscopica e robotica, un approccio minimamente invasivo come quello che consente tale metodica dovrebbe essere la procedura di scelta in caso di tumori di piccole e medie dimensioni, riservando la chirurgia a cielo aperto, ai casi in cui, per dimensioni o sede della neoplasia, la laparoscopia o la chirurgia robotica non risulti praticabile.

Tali tecniche devono comunque essere applicate in centri specializzati dove si pratica la laparoscopia avanzata e la chirurgia robotica, e il chirurgo deve avere una provata esperienza in tali metodiche.

Un approccio multidisciplinare (chirurgo-oncologo-endoscopista-anatomopatologo) rappresenta il gold-standard del trattamento dei tumori gastrici.

Il nostro studio presenta comunque delle limitazioni che sono determinate dalla sua natura retrospettiva.

BIBLIOGRAFIA

XIX CONGRESSO NAZIONALE SICE – CHIRURGIA MININVASIVA E TECNOLOGIA al servizio dell'uomo. ANCONA, OTTOBRE 2019

I TUMORI STROMALI GASTROINTESTINALI- Mario Guerrieri, Monica Ortenzi

Chirurgia – Basi Teoriche e Chirurgia generale- vol 1 e 2. Renzo Dionigi

Le basi patologiche delle malattie – Patologia Generale. Robbins e Cotran

Schirren et al. "Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review" - Ther Adv Med Oncol., 2015 Jan;

P. Del Rio et al. - Ann. Ital. Chir., 2013 *Advanced stage gastric cancer and neoadjuvant chemotherapy. Our experience in surgical respectability.*

Sabino De Placido et al. *Core Curriculum, oncologia medica Helicobacter and cancer collaborative group, 2001*

Paletto AE. *Trattato di tecnica chirurgica. Vol 2, UTET*

Guerrera G, Fabi P, Taddia C, Sortini A, Intini S, Marzola R, Bergamini M, Carrella G, Donini I. *Risultati chirurgici nel trattamento dell'earlygastriccancer. Minerva chirurgica, 43, 13- 14: 1133-1137, 1988*

Soga J, Ohjama S, Miyashita K et al. *A statistical evaluation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenectomy for cure. World J Surg; 12: 398-405, 1988*

Boku T, Nakane Y, Okusa T, Hirozane N, Imabayashi N, Hioki K, Yanamoto M. *Strategy For lymphadenectomy of gastric cancer. Surgery; 38: 585-592, 1989*

Moreno Gonzales E, Arias Diaz J, Gutierrez Gomez M, KempinKalleia J, Hidalago Pascal M, JoverNavalon JM, Mansilla Molina D.*Lymphaticdissemination of gastriccancer, therapeuticimplications. Hepatogastroenterology; 36: 66-70, 1989*

Borchard F. *Classification of gastric carcinoma. Hepato-Gastroenterology; 37: 223-232, 1990*

Robbins J, Cotran D. *Le basi patologiche delle malattie. Piccin Ed.*

Okamura K, Tsujitani S, Konìrenaga D, et al.*Lymphadenctomy for cure in patients with early gastric cancer and lymphonode metastasis. Am J Surg; 155: 476- 480, 1988*

Kodama Y, Okamura T, Soejima K, Matsusaka T, Inocuchi K. *Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficiallyspreading and penetratinggrowthtypes. Cancer; 51: 320-326, 1983*

Rhode H, Kostner R, Gebbensleben B, Stutzer H, Rau E. *Errors of surgical staging in patients with cancer of the stomach. Scand J Gastroenterol; 22 (33): 27- 30, 1987*

Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). GastricCancer 2011; 14: 113-123.*

ESMO clinical recommendations 2007. Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Steichen FM. *Grande atlante di tecnica chirurgica: esofago, stomaco e duodeno. Zannini G, Vol 1, ed USES*

Bresadola F, Soro P, Uzzau A, Muretti P, Arru A, Dore F, Madeddu G, Serra F, Mura G, Masala C, De Anna D, Liboni A. *Terapia chirurgica delle neoplasie gastriche. Chirurgia; vol3, 5: 227-232, 1990*

Carboni M., Guadagni S, Catatci M. *Il chirurgo e il carcinoma dello stomaco. Chirugia; 4: 29-33, 1991*

Catania G, Cardì F, Azzarello G, Chiarenza O, Beneventano G, Migliore M, Bucceri A, Sciuto A. *Gastrectomia totale versus resezione gastrica distale per cancro dello stomaco a sede antrale. Chirugia; vol 3, 12: 617-623, 1990*

Paletto AE. *Trattato di tecnica chirurgica. Vol 2, UTET*

British Stomach Cancer Group. *Resection line disease in stomach cancer. Br. Med J; 289: 601-603, 1984*

Papachristou DN, Fortenr JC. *Local recurrence of gastric adenocarcinoma after gastrectomy. J SurgOncol; 18: 47-53, 1981*

Zappa A, Sorisio V, De Filippi L, Tomasetti S, Sacchetto G. *Le resezioni gastriche palliative. Minerva Chirurgica; 45: 631-634, 1990*

GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA 2010;303:1729-1737.

Yoon Young Choi, JiYeong An, Hyung-Il Kim, Jae-Ho Cheong, Woo Jin Hyung and Sung Hoon Noh. *Currentpractice of gastriccancer treatment. ChineseMedical Journal 2014;127*

Lee JH, Hyung WJ, Kim HI, Kim YM, Son T, Okumura N, et al. *Method of reconstruction governs iron metabolism after gastrectomy for patients with gastric cancer. AnnSurg 2013; 258: 964-969.*

Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, Terashima M. *Poor survival rate in patients with postoperative intra-abdominal infectious complications following curative gastrectomy for gastric cancer. AnnSurgOncol 2013; 20: 1575-1583.*

Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Reynolds JC.*Gastric stump cancer: what is the risk? DigDis 1998; 16: 159-168.*

Lee MS, Ahn SH, Lee JH, Park do J, Lee HJ, Kim HH, et al. *What is the best reconstruction method after distal gastrectomy for gastric cancer? SurgEndosc 2012; 26: 1539-1547.*

Sasako M. *Complications after surgical treatment of gastric cancer. In Post- operative Complications. KancharaShuppan: Tokyo; 1990: 39-53.*

Parini U, Allieta R, Sansonna F, Bosco A, Viganò M, Janinrivolin-Yoccoz A. *Le complicanze della chirurgia gastrica oncologica, nostra esperienza di 203 casi operati. Chirurgia; 3: 233- 238, 1990*

Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterology 2006; 12:354-362

Roth AD. Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46:59-100

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

Fujimoto S et all. A study of survival in patients with stomach cancer treated by a combination of preoperative intra-arterial infusion therapy and surgery. Cancer. 1976 Apr;

Wilke H et all. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. J Clin Oncol. 1989 Sep;

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

Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G et al. Neoadjuvant therapy of high-risk 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.

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.

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

Mirza et al. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastrooesophageal junction adenocarcinomas. Int J Surg Oncol. 2013

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

Ychou M, Boige V et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol. 2011

Schuhmacher, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol 2010

Ronellenfitsch et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2013

Stahl M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 2009

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

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

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

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

Basi Scientifiche Linee Guida: Documenti /Carcinoma Gastrico/TERAPIA PRE- OPERATORIA ED ADIUVANTE (prima parte) http: //www.iss.it/ lgac/docu/ cont.php?id =279& lang=1&tipo=32

Moehler et al. German S3-guideline "diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". Z Gastroenterol 2011

Van Cutsem et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona. Ann Oncol 2011

Lutz et al. Highlights of the EORTC St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. Eur J Cancer. 2012

Rivera et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric adenocarcinoma. Clin Transl Oncol. 2012

Van Hagen et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012

Adjuvant chemoradiotherapy in patients with stage III or IV radically resected gastric cancer: a pilot study. Orditura M, De Vita F, Muto P, Vitiello F, Murino P, Lieto E, Vecchione L, Romano A, Martinelli E, Renda A, Ferraraccio F, Del Genio A, Ciardiello F, Galizia G.

Adashek K., Sanger J., Longmire JR. Cancer of the stomach. Review of ten year intervals. Ann Surg.; 189: 6, 1979

Akoh JA, Sedgwick DM, Macintyre IMC. Improving results in the treatment of gastric cancer: an 11 year audit. Br J Surg; 78: 349-351, 1991
Allum WH, Powel D, McConkey CC, Fielding JWL. Gastric cancer: a 25 year review. Br J Surg; 76: 535-539, 1989

Andreoli B et al. Il carcinoma gastrico: i risultati della terapia chirurgica a distanza. 88° congresso SIC, Comunicazioni, CIC Ed, 1986, volume 2, pag 871

Armostrong CP, Dent DM. Factors influencing prognosis in carcinoma of the stomach. Surg Gyn Obst; 162: 343, 1986

Ballesta Lopez C, Ruggero R, Bastida X, Nieto B, Hassan H. Analisi comparativa nel cancro gastrico della gastrectomia totale allargata con linfoadenectomia con altre tecniche chiurgiche. Minerva Chirurgica, 45: 619-623, 1990

Battezzati M, Percivale P, Secco GB, Rovida S, Santi F, Fardelli R. Gastric cancer: a review of 400 consecutive cases. Int Surg; 71: 27-31, 1986

Boddie AWJ, MacBride CM, Balch CM. Gastric cancer. Am J Surg; 157: 585-606, 1989

Boku T, Nakane Y, Okusa T, Hirozane N, Imabayashi N, Hioki K, Yanamoto M. Strategy For lymphadenectomy of gastric cancer. Surgery; 38: 585-592, 1989

Borchard F. Classification of gastric carcinoma. Hepato-Gastroenterology; 37: 223-232, 1990

Bozzetti F, Regalia E, Bonfanti G, Doci R, Ballarini B, Gennari L. Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach. Br J Surg; 77: 53-56, 1990

Braga M, Foppa L, Zuliani W, Cristallo M, Di Carlo V. Malnutrizione dopo gastrectomia totale. Minerva Chirurgica; 45: 625-, 1990

Breaux GR, Bringaze W, Chappuis C, Cohn I. Adenocarcinoma of the stomach: a review of 35 years and 1710 cases. World Surgery; 14: 580-586, 1990

Bresadola F, Soro P, Uzzau A, Muretti P, Arru A, Dore F, Madeddu G, Serra F, Mura G, Masala C, De Anna D, Liboni A. Terapia chirurgica delle neoplasie gastriche. Chirurgia; vol 3, 5: 227-232, 1990

British Stomach Cancer Group. Resection line disease in stomach cancer. Br. Med J; 289: 601-603, 1984

Carboni M., Guadagni S, Catatci M. Il chirurgo e il carcinoma dello stomaco. Chirugia; 4: 29-33, 1991

Cassel P., Robinson JO. Cancer of the stomach. a review of 854 patients. Br J Surg; 63: 606, 1976

Catania G, Cardì F, Azzarello G, Chiarenza O, Beneventano G, Migliore M, Bucceri A, Sciuto A. Gastrectomia totale versus resezione gastrica distale per cancro dello stomaco a sede antrale. Chirugia; vol 3, 12: 617-623, 1990

Chesslyn-Curtis S, Aldridge MC, Biglin J, Dje J, Chadwick SJD, Dudley HAF. Effect of splenectomy on Gram – bacterial clearance in the presence and absence of sepsis. Br J Surg; 74:770-773, 1987

Costello CB, Taylor TV, Torrance B. Personal experience in the surgical management of carcinoma of the stomach. Br J Surg; 64: 47, 1977

De Arextabala X, Konishi K, Yonemura Y, Ueno K, Yagi M, Noguchi M, Miwa K, Miyazaki I. Node dissection in gastric cancer. Br J Surg; 74: 770-773, 1987

Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparision of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Br J Surg; 75: 110-112, 1988

GDi Matteo G, Cancrini A, Palazzini G, Boemi L. Nostra esperienza con le suturatrici meccaniche in chirurgia digestiva. G. Chir.; 6: 414

Dupont J, Lee R, Burton G, Cohn I. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1497 cases. Cancer; 41: 941-947, 1978

Ferguson CM. Esophago-gastrectomy using the EEA stapling instrument. Ann. Surg; 51: 223-225, 1985

Fiocca R, Villani L, Tenti P et al. Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopeptic, intestinal and globet cells. An histopathologic, histochemical and ul-trascructural study of early and advanced tumors. Path Res Pract; 182: 308-325, 1987

Fletcher J, Little JM. A comparision of parenteral nutrition and early post operative enteral feding on the nitrogen balance after major surgery. Surgery; 1000: 21-24, 1986

Fujita Y, Nishioka B, Sakita M et al. Conservative surgery for regional lymphadenectomy in the treatment of early gastric cancer. Jpn J Surg; 13: 184-190, 1983

Gaggiotti G. Manuale di nutrizione enterale. Ed. Minerva Medica, 1990

Gennari L, Bozzetti F, Bonfanti G et al. Subtotal vs total gastrectomy for cancer of lower twothirds of the stomach: a new approach to an old problem. Br J Surg; 73: 534-538, 1986

Gilbertsen VA. Results of treatment of stomach cancer: an appraisal of effors for more extensive surgery and a report of 1983 cases. Cancer; 23: 1305-, 1969

Gouzi GL, Huguier M, Fagiez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, Paquet JC, Hay JM. Total vs subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. Ann Surg; 209: 534-538, 1989

Guerrera G, Fabi P, Prandini N, De Anna D, Sortini A, Rubbini M, Marzola R, Bagni B, Feggi

L, Bresadola F, Donini I. Studio funzionale scintigrafico comparato di tre diverse tecniche di ricostruzione dopo gastrectomia totale. Minerva Chirurgica; 44, 17: 1881-1887, 1989

Guerrera G, Fabi P, Taddia C, Sortini A, Intini S, Marzola R, Bergamini M, Carrella G, Donini I Risultati chirurgici nel trattamento dell'early gastric cancer. Minerva chirurgica, 43, 13- 14: 1133-1137, 1988

Guillou PJ, Monson JRT. Immunological contribution to the mamagement of gastric cancer. Hepatogastroenterology; 36: 86-91, 1989

Gullà P, Serafini S, Micheletti M, Gullà N, Tristaino B. La ricostruzione con stapler dopo gastrectomia totale a confronto con l'anastomosi manuale. Minerva Chirurgica; 44, 17: 1889-1892, 1989

Gunderson L, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phis.; 8: 1-11, 1982

Habu H, Saito N, Sato Y, Takeshita K, Sunagawa M, Endo M. Results of surgery in patients with gastric cancer extending to the adjacent organs. Hepatogastroenteroloy; 37: 417-420,

Hermreck AS, Crawford DG. Esophageal anastomotic leak. Am J Surg; 132: 794-798, 1976

Haraguchi M, Okamura T, Sugimachi K. Accurate prognostic value of morphovolumetric analysis of advanced carcinoma of the stomach. Surg. Gyn. Obst.; 167: 335-339, 1987

Hayashida T, Kidokoro T. End results of early gastric cancer collected from 22 instituitions. Stomach Intestine;4: 1077-, 1969

Inberg MV, Heionen R, Rantakokko V, Viikari SJ. Surgical treatment of gastric carcinoma: a regional study of 2550 patients over a 27 year period. Arch Surg; 110: 703-, 1975

Jex RK, Von Heerder J, Wolff BG, Ready RL, Ilstrup DM. Gastrointestinal anastomoses. Factors affecting early complications. Am. Surg; 206: 138-141, 1987

Juhl H. New approaches in gastric cancer research: monoclonal antibodies in diagnosis and therapy. Hepatogastroenterology; 36: 27-32, 1989

JRSGC (Ed Kajitani T). The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Parts I and II. Jap J Surg: 127-145, 1981

Kaibara N, Hamazoe R, Iitsuka Y, Maeta M, Koga S. Hypertermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of peritoneal recurrence of gastric cancer. Hepatogastroenterology; 36: 75-78, 1989

Kaibara N, Sumi K, Yonekawa M, Ohta M, Makino M, Kimura O, Nishidoi H, Koga S. Does extensive dissection of lymphonodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer? Am J Surg; 159: 218-221, 1990

Kampshoer GH, Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T. The effect of blood transfusion on the prognosis of patients with gastric cancer. World J Surg; 13(5): 637-643, 1989

Kampshoer GH, Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K, Van de Velde CJH. Computer analysis in making preoperative decision: a rational approach to lymphonode dissection in gastric cancer patients. Br J Surg; 76: 905-908, 1989

Keller JW, kinsey DL. Gastric cancer: a survey of five Hundred and seventy four cases. Ohio State Med J; 61: 1083., 1965
Koba F, Akiyoshi T, Arinaga S, Wada T, Tsuji H. Cell-mediated cytotoxic activity of regional lymphonode cells from patients with gastric carcinoma. Jpn J Surg; 17: 83-90, 1987

Kodama Y, Okamura T, Soejima K, Matsusaka T, Inocuchi K. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. Cancer; 51: 320-326, 1983

Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T, Inocuchi K. Evaluation of extensive lymphonode dissection for carcinoma of the stomach. World J Surg; 5: 241-248, 1981

Korenaga D, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimaki K. Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs. Br J Surg; 75: 12-15, 1988

Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Steichen FM. Grande atlante di tecnica chirurgica: esofago, stomaco e duodeno. Zannini G, Vol 1, ed USES

Lortat-Jacob JL, Giuli R, Estenne B, Clot PH. Intepret de la gastrectomie totale pour le traitment des cancers de l'estomac. Etude der 482 interventions radicales. Chirurgie ; 101 : 159-167, 1975

Martinelli V, Piermattei A, Fidanza F, Merli L, Egidi A, Angelici A. La nutrizione parenterale totale nel paziente candidato a gastrectomia totale per cancro. Minerva Chirurgica; 45, 3: 183-188, 1990

Maruyama K. The most important factors for gastric cancer patients. A study using unvariate and multivariate analyses. Scand J Gastroenterol; 22: 63-68, 1987

Martinelli V, Piermattei A, Palumbo P, Angelici A. Risultati funzionali e qualità della vita nel gastrectomizzato. Chirurgia; 4: 180-183, 1991

Maruyama K, Gunven P. Lymphonode metastases of gastric cancer. General patterns in 1931 patients. Ann Surg; 210: 595-602, 1989

McNeer G, Bowden L, Booher RJ, McPealk C. Elective total gastrectomy for cancer of the stomach: end results. Ann Surg; 180: 252-256, 1974

Miholic J, Meyer HJ, Muller MJ, Weimann A, Pichlmayr R. Nutritional consequences of total gastrectomy: the relationship between mode of reconstruction, postprandial symp- toms and body composition. Surgery; 108, 3: 488-494, 1990

Mitsudomi T, Matsusaka T, Wadasugy K, Takenaka M, Kume K, Fujinaga Y, Teraoka H, Ivashita A. A clinical pathological study of gastric cancer with special reference to age of the patients: an analysis of 1630 cases. World J Surg; 13: 125-, 1989

Moreno Gonzales E, Arias Diaz J, Gutierrez Gomez M, Kempin Kalleia J, Hidalago Pascal M, Jover Navalon JM, Mansilla Molina D. Lymphatic dissemination of gastric cancer, therapeutic implications. Hepatogastroenterology; 36: 66-70, 1989

Muggia Sullam M, Bower R, Murphy R, Joffe S, Fischer J. Post operative enteral versus parenteral nutrition support in gastrointestinal surgery. Am J Surg; 149: 106-111, 1985

Nagata T, Ikeda M, Nakayama F. Changing state of gastric cancer in Japan. Histologic perspective of the past 76 years. Am J Surg; 145: 226-, 1983

Nakayjma T, Nishi M. Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. Hepatogastroenterology; 36: 79-85, 1989

Netter FH. Atlante di anatomia, fisiopatologia e clinica. Apparato digerente, vol 6, parte I, Collezione CIBA

Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese Experience. Cancer; 64: 2053-2062, 1989

Okamura K, Tsujitani S, Konìrenaga D, et al. Lymphadenctomy for cure in patients with early gastric cancer and lymphonode metastasis. Am J Surg; 155: 476-480, 1988

Ooi A, Mai M, Ogino T et al. Endocrine differentiation of gastric adenocarcinoma. The prevalence as evaluated by immunoreactive chromogranin A and its biological significance. Cancer; 62: 1096-1104, 1988

Paletto AE. Trattato di tecnica chirurgica. Vol 5, UTET

Papachristou DN, Fortenr JC. Local recurrence of gastric adenocarcinoma after gastrectomy. J Surg Oncol; 18: 47-53, 1981

Parini U, Allieta R, Sansonna F, Bosco A, Viganò M, Janinrivolin-Yoccoz A. Le complicanze della chirurgia gastrica oncologica, nostra esperienza di 203 casi operati. Chirurgia; 3: 233- 238, 1990

Piat G, Cangemi V. Sopravvivenza a distanza dopo resezione gastrica e gastrectomia totale per cancro dell'antro. Arch ed Atti 86° Congresso SIC, Masson Ed, pag 155-157, 1986

Ribeiro MM, Sarmento JA, Simges MAS, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classification and other prognostical parameters in gastric carcinomas. Cancer; 47: 780-784, 1981

Rhode H, Kostner R, Gebbensleben B, Stutzer H, Rau E. Errors of surgical staging in patients with cancer of the stomach. Scand J Gastroenterol; 22 (33): 27-30, 1987 Robbins J, Cotran D. Le basi patologiche delle malattie. Piccin Ed.

Santoro E, Garofalo A, Mulieri M, Sulprizio S, Ambesi Impiombato F, Pasquali Lasagni R, Cosimelli M, Bianciardi L, Aloe L. La radioterapia intraoperatoria nel carcinoma dello stomaco: presupposti, razionale, esperienze preliminari. Chirurgia; 4: 107-11, 1991

Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B, Goodbold J, Chaiyaphrv K, Wesdorp R, Brennan MF. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. Arch Surg; 122: 1347-1351, 1987

Soga J, Kobayashi K, Saito J, Fujmaki M, Muto T. The role of lymphadenctomy in curative surgery for gastric cancer. World J Surg; 3: 701-708, 1979

Soga J, Ohjama S, Miyashita K et al. A statistical evaluation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenectomy for cure. World J Surg; 12: 398-405, 1988

Spina GP, Rosati R, Rebuffat C, Montorsi M, Zago M. La suturatrice meccanica circolare EEA in chirurgia digestiva. Minerva chirurgica; 39: 197-203, 1984

Stewart A, Stewart R, Stewart J, Isbiter WH. Cancer of the stomach in New Zealand. Aust, N Z J Surg; 52: 363-, 1982

Tahora E, Itoh H, Nakagami K, Shimamoto F, Yamamoto M, Sumii K. Scirrhous argyrophil cell carcinoma of the stomach with multiple production of polypeptide hormones, aminr, CEA, lysozime and HCS. Cancer; 49: 1904-1915, 1982

Toge T, Kameda A, Yamada H, Seto Y, Aratani K, Fujta T, Hattori T. Role of spleen on immune suppression in esophageal and gastric cancer. Jpn J Surg; 16: 330-335, 1986

Viste A, Haugsvedt T, Eide GE, Soredie O. The Norvegian stomach cancer trial members: postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. Ann Surg; 207: 7, 1988

Vitale M, Coda A, Massa G, Comoglio S. Considerazioni sull'importanza dell'invasione della parete gastrica e dei linfonodi regionali nella prognosi del carcinoma dello stomaco. Minerva Chirurgica; 43: 677-681, 1988

Yamaguchi K, Tokui N, Maeda S, Kominami T, Nakamura K, Kitamura K. Perioperative blood transfusion and gastric cancer: adverse effects or unfavourable conditions of pretreatment? Aust, N Z J; 60: 765-762, 1990

Yap P. Pantangco E, Yap A, Yap R. Surgical management of gastric carcinoma. Follow up results in 465 consecutive cases. Am J Surg; 143: 284-287, 1982

Yehuda GA, Gershon E. Trends and controversies in the management of carcinoma of the stomach. Surgery, Gynecology and Obstetrics; 169: 371-385, 1989

Zappa A, Sorisio V, De Filippi L, Tomasetti S, Sacchetto G. Le resezioni gastriche palliative. Minerva Chirurgica; 45: 631-634, 1990

UICC, TNM, Classification of Malignant Tumor, by L.H. Sobin and Ch. Wittekind, Sixth Edition, 2002

JRSGC. Japanese Classification of gastric Carcinoma. First englis edition. Tokyo: Kanehara & Co., 1995

Guadagni S, Catarci M, Gola P, Agnifili a, Trecca A, Leocata P, Lombardi L, Pistoia F, Zaraca F, Pistoia MA. Preoperative endoscopic lymphonode vital staining using CH-40 for gastric cancer

surgery. Abstacts Book of the first International Gastric Cancer Congress, Kyoto 28 March-1 April 1995, pag 116, n° 373)

Shiu MH, Karpeh M, Brenman MF. End results of surgical treatment of gastric adenocarci- noma: American experience. In Nishi M et all (eds) Gastric Cancer. Tokyo; Spiringer Verlag; 1993: 331-340

Thompson GB Van Heerden JA, Sarr MG. Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress? Lancet 1993; 342: 713-718

Kinoshita T et all. Treatment results of gastric cancer patients: japanese experience. In Ni- shi M et all (eds) Gastric Cancer. Tokyo; Spiringer Verlag; 1993: 319-330

Sawyers JL. Gastric Carcinoma. Currents problems in Surgery 1995: 32(2): 145-163

Bonenkamp JJ et all. Radical lymphoadenectomy for gastric cancer. A prospective randomized trial in the Netherlands. Surg Oncol Clin N Am 1993; 2:443-458

Siewert JL et all and the German Gastric Carcinoma Study Group. Prognostic relevance of systematic limpho node dissection in gastric carcinoma. Br J Surg 1993; 80: 1015-1018

Pacelli F et all. Extensive vs limited lymph node dissection for gastric cancer : a comparative study of 320 patients. Br j Surg 1993; 80: 1153-1156

Volpe CM et all. The effect of the extended lymphadenectomy on survival in patients with gastric adenocarcinoma. J Am Coll Surg 1995; 181: 56-64

Santoro E et all. in Santoro E, Garofano A (eds) Il cancro dello stomaco negli ospedali italiani. Volume V. Roma, Edizioni scientifiche romane; 1996: 295-312

Noguchi M et all. Prognostic significance and surgical management of lympho node metastasis in gastric cancer. Br J Surg 1996; 83: 156-161

Tsuburaya A et all. Impact of pancreatico-splenectomy on survival and quality of life of patient with gastric cancer. First international gastric cancer congress. Bologna: Monduzzi Editore, 1995: 1177-1179

Kajitani et all. Radical surgery for gastric cancer. Geka Shinryo 1981; 23: 412-417

Bonenkamp JJ et all. Extended Lympho Node dissection for Gastric Cancer. N Engl J Med; 3402). March 25, 1999: 908-914

Cuschieri A et all. 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 Mar; 79 (9-10): 1522-1530

Slater S et all. Irinotecan, cistplatin and mitomycin in inoperable gastro-oesophageal and pancreatic cancers-a new active regimen. Br J Cancer 2002; 87:850-853

Kornek GV et all. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cistplatin with or without human granulocyte colony stimulating factor and or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2002; 86: 1858-1863

Cascinu S et all. Infusional 5 FU, cistplatin and mitomycin C in advanced gastric cancer: a low cost effective regimen. Br J Cancer 2002; 86: 213-217

Brennan MF. Lympho node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999; 340: 956-958.

Noguchi Y et all. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? Cancer 2000; 89: 2237-2246

Toge T. Effectiveness of immunochemotherapy for gastric cancer: a review of the current status. Seminars in Surgical Oncoloy. 17 (2): 139-143, 1999 Sept.

Ross PJ, Rao S., Cunningham D. Chemotherapy of oesophago-gastric cancer. Patholoy Oncology Research 4(2): 87-95, 1998

Roviaro GC et al. Can routine laparoscopy help to reduce the rate of esplorative laparotomies for gastric cancer? Diagnostic and therapeutic Endoscopy. 13(4): 351-7, 1999 Apr.

Azagra JS et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer. Sugical Endoscopy. 13(4): 351-7, 1999 Apr.

Goh PM et al. Role of laparoscopy in the management of stomach cancer. Seminars in Surgical Oncology. 16(4): 321-6, 1999 Jun.

Seshadri PA et al. Technique for laparoscopic gastric surgery. Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Pecutaneous Techniques. 9(4): 248-52, 1999 Aug.

Ohgami M. et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. World Journal of Surgery. 23(2): 187-92; discussion 192-3, 1999 Feb.

Niederhuber JE. Neoadjuvant therapy (comment). Comment on: Ann Surg, 229 (3): 303- 308, Mar 1999

Konishi T. Twenty-five years of progress in the treatment of esophageal and gastric cancer. Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy. 26 Suppl 1: 118-128, 1999 Jun.

Ohgaki M, Toshio T, Akeo H, Yamasaki J, Togata T. Effect of estensive lymph node dissection on the survivak Of EGC. Hepato-Gastroenterology. 46 (27): 2096-9, 1999 May Jun.

Theuer CP. Asian Gastric Cancer patients at a Southern California comprehensive cancer center are diagnosed with less advanced disease and have superiore stage stratified survival. Am Surgeon. 66(9): 821-6, 2000 Sept.