

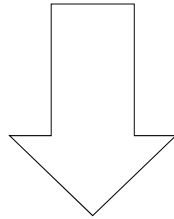
IL CANCRO DELLO STOMACO

CANCRO DELLO STOMACO: INQUADRAMENTO

- Seconda neoplasia dopo il CR bronchiale per mortalità a livello mondiale
(11% di tutti i CR nel M; 7% nella F);
- **picco di incidenza nella settima decade di vita**
(raro prima dei 40 anni);
- **presentazione in stadio avanzato nel 65% dei casi;**

CANCRO DELLO STOMACO: INQUADRAMENTO

**Alcuni paesi asiatici (i.e. Cina e Giappone)
costituiscono una realtà epidemiologica tale
da giustificare uno SCREENING ENDOSCOPICO**



**Quota di diagnosi precoci
dal 3,5% al 35-40%.**

CANCRO DELLO STOMACO: INQUADRAMENTO

SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI:

20-30% negli operati a scopo curativo;

5% nella globalità dei casi.

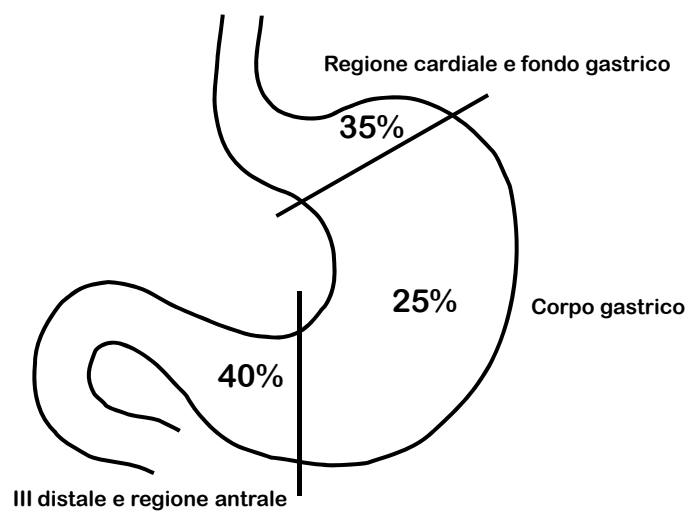
CANCRO DELLO STOMACO: INQUADRAMENTO

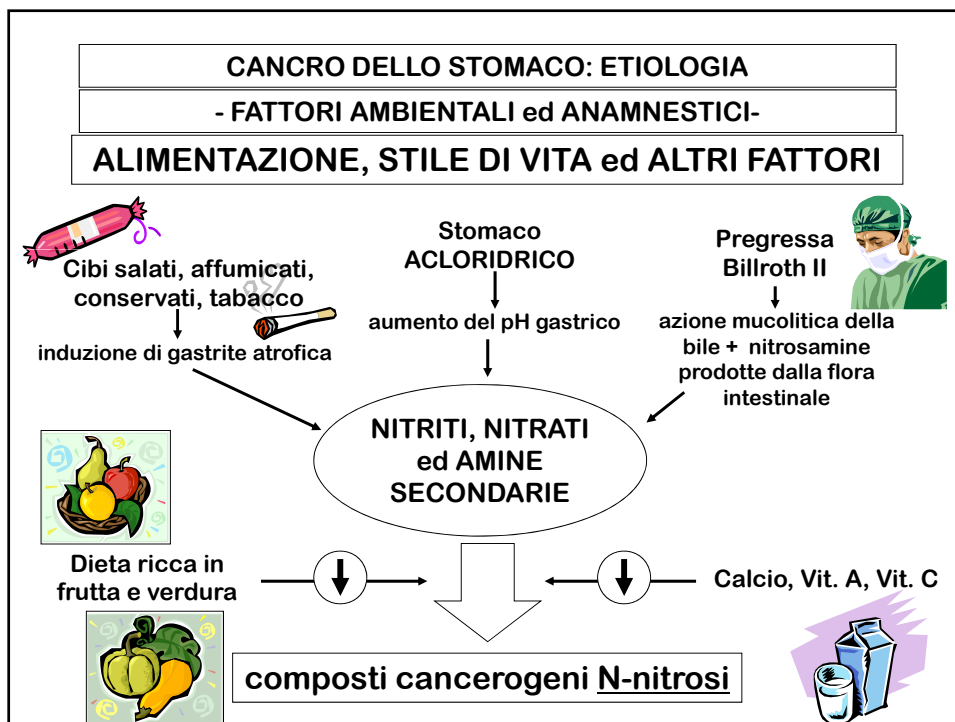
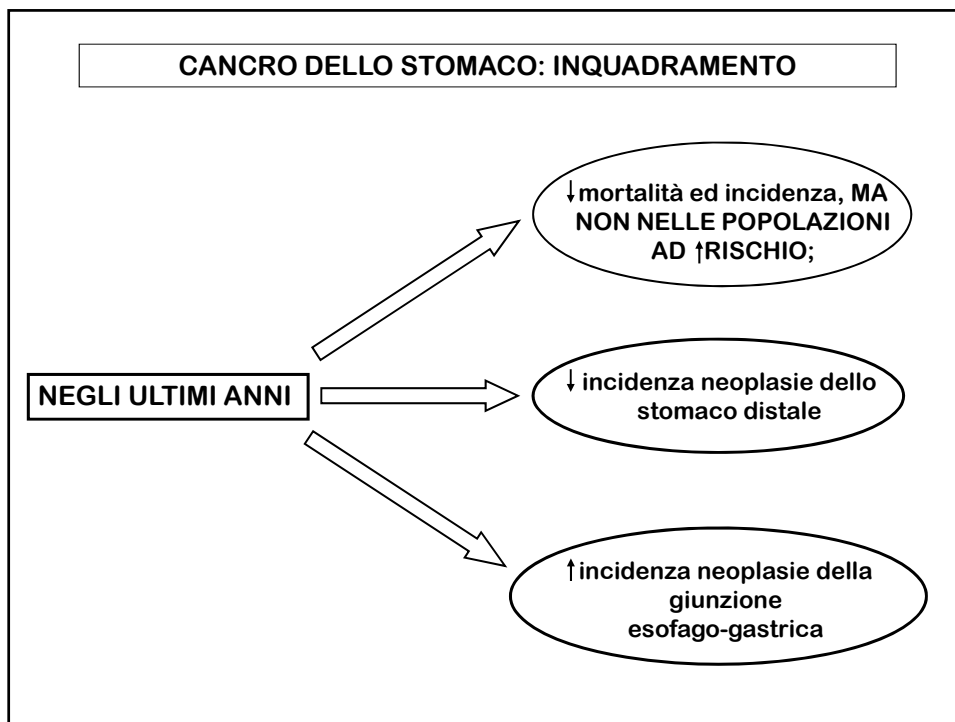
- sporadico nel 92% dei casi (ereditario = 8% dei casi);
- sesso: prevalenza maschile (M:F = 2:1 in termini di incidenza e mortalità);
- significative variazioni di incidenza in accordo a fattori GEOGRAFICI, ETNICI e CULTURALI;
- in Italia: mortalità x2 al Centro-Nord;



CANCRO DELLO STOMACO: INQUADRAMENTO

DISTRIBUZIONE ANATOMICA





CANCRO DELLO STOMACO: ETIOLOGIA

- ALTRE CONDIZIONI PREDISPONENTI -

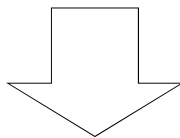
- *gastrite cronica atrofica (anemia perniciosa);*
- *gastrite ipertrofica gigante (m. di Ménétrier);*
- *ipo/acloridria;*
- *ulcera peptica;*
- *poliposi gastrica;*
- *metaplasia intestinale;*
- *gastroresezione*



CANCRO DELLO STOMACO: ETIOLOGIA

- FATTORI GENETICI -

1-3% dei casi: presenza di una mutazione
“germline” del gene oncosoppressore *CDH1*
che codifica per la proteina E-caderina

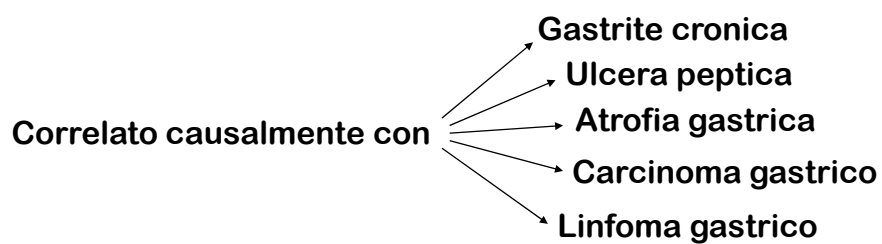


**Predisposizione autosomica
dominante (penetranza del 70%)
allo sviluppo di CG di tipo diffuso**

CANCRO DELLO STOMACO: PATOGENESI

- ASSOCIAZIONE CON H. PYLORI -

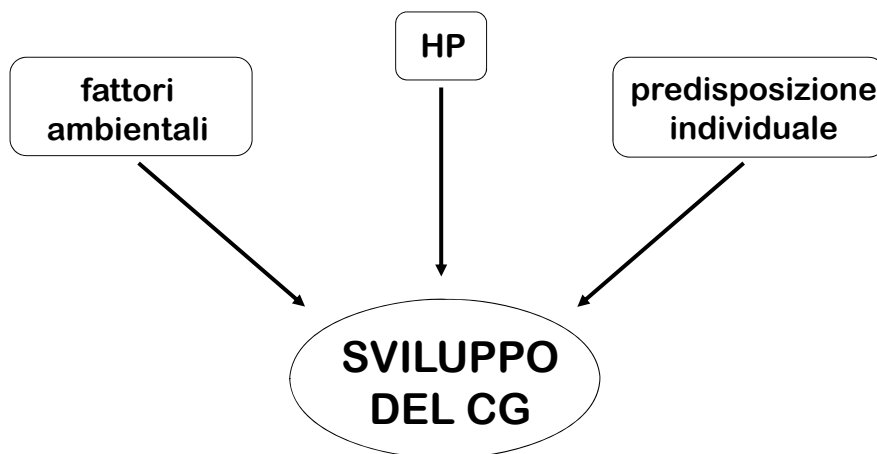
- **singolo fattore di rischio più importante;**
- **presente nel 50% della popolazione mondiale;**
- **acquisito in infanzia.**



CANCRO DELLO STOMACO: PATOGENESI

- ASSOCIAZIONE CON H. PYLORI -

H. Pylori, ospite ed ambiente



CANCRO DELLO STOMACO: MORFOLOGIA

Il 90-95% dei tumori maligni dello stomaco è rappresentato dalla forma istologica ADENOCARCINOMA

Altre forme di neoplasia gastrica sono molto meno frequenti:

- linfomi 4%;
- carcinoidi 3%;
- cellule fusate (leiomiosarcoma) 2%;
- tumori stromali gastrointestinali (GISTs) <1%.

CANCRO DELLO STOMACO: MORFOLOGIA

- Classificazione di LAUREN (1965) -

TIPO INTESTINALE

- Regioni ad ↑prevalenza
- pz più anziani
- > frequente in regione antrale
- formazioni simil-ghiandolari (epitelio ~ mucosa colon)
- ampio spettro di differenziazione
- crescita di tipo ESPANSIVO
- gastrite cronica atrofica come lesione predisponente
- componente flogistica
- METAPLASIA intestinale
- prognosi migliore

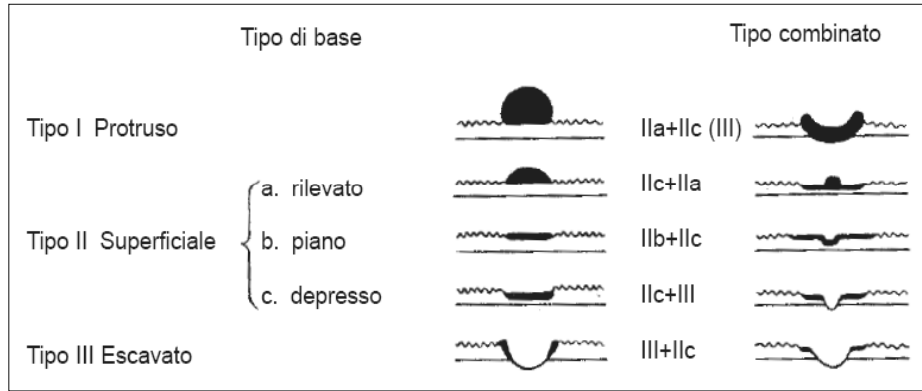
TIPO DIFFUSO

- Regioni a ↓prevalenza
- pz più giovani
- di solito non antrale
- cellule neoplastiche non coese
- marcata reazione desmoplastica
- crescita di tipo INFILTRATIVO
- < correlazione con influenze ambientali
- minore componente flogistica
- non metaplasia intestinale
- prognosi peggiore

CANCRO DELLO STOMACO: MORFOLOGIA

- EARLY GASTRIC CANCER -

= adenocarcinoma con invasione limitata alla mucosa o alla sottomucosa, **INDIPENDENTEMENTE** dall'invasione linfonodale.



CANCRO DELLO STOMACO: CLINICA

DISTINZIONE FONDAMENTALE

**EARLY
GASTRIC CANCER**

Limitato alla
mucosa/sottomucosa

PROGNOSI MIGLIORE

**ADVANCED
GASTRIC CANCER**

Oltre la sottomucosa

PROGNOSI PEGGIORE

CANCRO DELLO STOMACO: CLINICA

- EARLY GASTRIC CANCER -

- Asintomatico;
- sintomatico:
 - dispepsia(*) (50%);
 - epigastralgia (raro) – non ↓col cibo, ma a volte con l'uso di farmaci antiacido;
 - sangue occulto nelle feci

(*) senso di replezione post-prandiale, senso di peso, flatulenza, eruttazioni.

CANCRO DELLO STOMACO: CLINICA

- ADVANCED GASTRIC CANCER -

- dispepsia (50%);
- calo ponderale (60%);
- epigastralgia PERSISTENTE (*) (50%);
- anemia e/o melena (20%);
- ematemesi (aspecifica e tardiva);
- vomito (tumore avanzato della regione antro-pilorica).

(*) *sintomo, in questo caso, SPECIFICO della neoplasia;
spesso FARMACO-RESISTENTE*

CANCRO DELLO STOMACO: CLINICA

- PRESENTAZIONE -

**TABELLA 43-5. Sintomi di presentazione
(1982 e 1987 – Studi combinati)**

Sintomi (N. totale nuovi pazienti)	18.365
<u>Perdita di peso</u>	<u>61,6%</u>
<u>Dolore addominale</u>	<u>51,6%</u>
<u>Nausea</u>	<u>34,3%</u>
Inappetenza	32,0%
Disfagia	26,1%
<u>Melena</u>	<u>20,2%</u>
<u>Sazietà precoce</u>	<u>17,5%</u>
Dolore di tipo ulceroso	17,1%
Gonfiore – estremità inferiori	5,9%
Storia precedente (N. pazienti)	18.365
<u>Ulcera gastrica</u>	<u>25,5%</u>
Ulcera duodenale	7,5%
Anemia perniciosa	5,9%
Polipi gastrici	3,5%
Polipi del colon	3,0%
Acloridria	1,8%
Poliposi – intestino tenue	1,4%

Da Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J et al.: Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg., 218[5]:583-592, 1993.

CANCRO DELLO STOMACO: CLINICA

- SEGNI DI MALATTIA ESTREMAMENTE AVANZATA -

- **massa palpabile (neoplasia del piloro, linite plastica);**
- **cachessia;**
- **ascite, epatomegalia, edema degli arti inferiori**

CANCRO DELLO STOMACO: DIAGNOSI DI NATURA

Il mezzo diagnostico dotato della maggior sensibilità e specificità è rappresentato dalla **ESOFAGO-GASTRO-DUODENOSCOPIA (EGDS)** con **BIOPSIA** della lesione.

EGDS:

- *fornisce informazioni su SEDE ed ESTENSIONE;*
- *fondo e cardias: difficile esplorazione.*

BIOPSIA:

- *va condotta anche su lesioni apparentemente benigne;*
- *va condotta sui margini dell'ulcera, non sul fondo;*
- *eseguire biopsie MULTIPLE e PROFONDE (*).*

(*) ciò consente la diagnosi:

- DI NATURA;
- DI MALIGNITA';
- DIFFERENZIALE con altre lesioni maligne.

CANCRO DELLO STOMACO: DIAGNOSI DI NATURA

L'esame contrastografico con bario è giudicato COMPLEMENTARE a quello endoscopico.

Fornisce informazioni su:

- *sede della lesione;*
- *aspetto macroscopico;*
- *forma e dimensioni della bolla gastrica;*
- *comportamento delle pliche mucose;*
- *motilità della parete.*

CANCRO DELLO STOMACO: DIAGNOSI DI STADIO

- ESAMI STADIANTI -

TC: è la metodica più utilizzata per la stadiazione del CG.

Fornisce informazioni su:

- *invasione di organi adiacenti (T);*
- *metastasi linfonodali locali e a distanza(N);*
- *metastasi ematogene (M) sopracentimetriche.*

RMN: < utilizzata.

Rispetto alla TC:

- *superiore nella valutazione del T;*
- *inferiore nella valutazione dell'N;*
- *superiore nello studio delle metastasi a distanza (M) (fegato, osso, peritoneo).*

ECOENDOSCOPIA: è la metodica più sensibile nella valutazione del grado di penetrazione della parete gastrica.

Utile nella diagnosi di early gastric cancer.

LAPAROSCOPIA: utilizzata nell'individuazione di tumori in stadio avanzato e nella rilevazione di metastasi peritoneali (quadro della CARCINOSI PERITONEALE).

CANCRO DELLO STOMACO: DIAGNOSI DI STADIO

- CLASSIFICAZIONE TNM -

TUMORE PRIMITIVO (T)

- TX Il tumore primitivo non può essere definito
T0 Nessuna evidenza 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 muscularis propria o la sottosierosa*
T3 Tumore che penetra la sierosa (peritoneo viscerale) senza invasione delle strutture adiacenti†‡
T4 Tumore che invade le strutture adiacenti†‡

LINFONODI REGIONALI (N)

- NX L'interessamento dei linfonodi regionali non può essere definito
N0 Nessuna metastasi ai linfonodi regionali
N1 Metastasi nei linfonodi regionali: da 1 a 6
N2 Metastasi nei linfonodi regionali: da 7 a 15
N3 Metastasi in >15 linfonodi regionali

Numero dei LN: più importante della loro localizzazione

METASTASI A DISTANZA (M)

- MX La presenza di metastasi a distanza non può essere definita
M0 Nessuna metastasi a distanza
M1 Presenza di metastasi a distanza

RISULTATO DELL'INTERVENTO CHIRURGICO

- R0 Nessun tumore residuo
R1 Presenza di tumore microscopico
R2 Presenza di tumore macroscopico

CANCRO DELLO STOMACO: DIAGNOSI DI STADIO

- CLASSIFICAZIONE IN STADI -

0	Tis	N0	M0
IA	<u>T1</u>	<u>N0</u>	M0
IB	T1	N1	M0
	<u>T2</u>	<u>N0</u>	M0
II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	<u>T3</u>	<u>N0</u>	M0
IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	<u>T4</u>	<u>N1</u>	<u>M0</u>
	T1	N3	M0
	T2	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
	ogni T		ogni N

CANCRO DELLO STOMACO: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

ULCERA PEPTICA:

- storia di dolore epigastrico;
- condizioni generali conservate;
- EGDS + biopsia: dirimente.

GASTROPATIE BENIGNE:

- epigastralgia farmaco-sensibile;
- EGDS: dirimente.

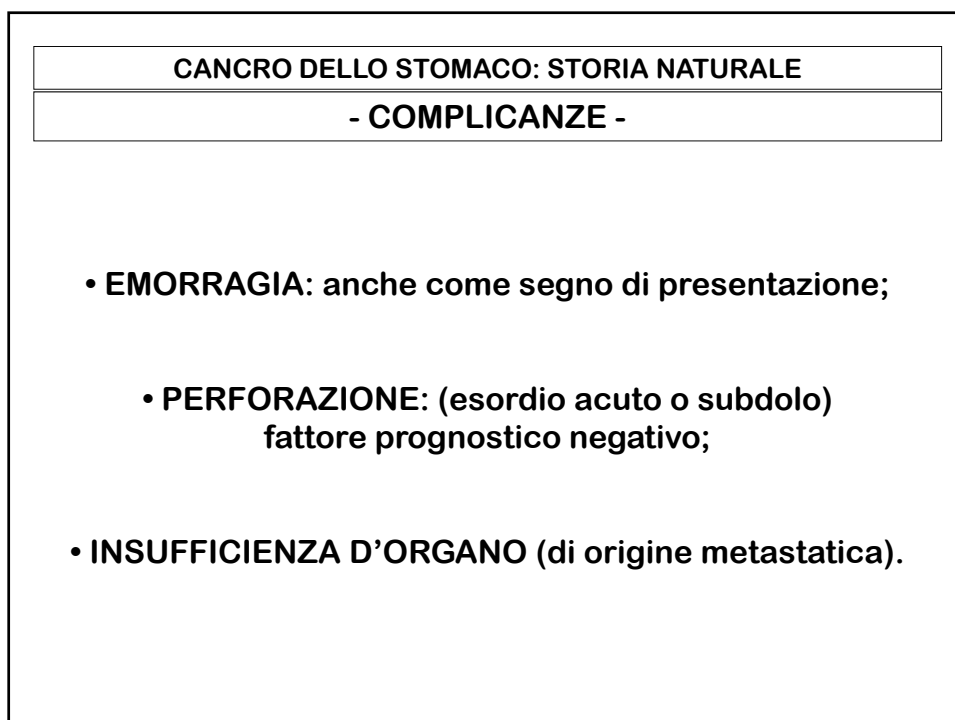
NEOPLASIE BENIGNE (di solito polipi):

RX e EGDS: dirimenti.

LINFOMI GASTRICI:

EGDS ed ECOENDOSCOPIA: dirimenti.





CANCRO DELLO STOMACO: FATTORI PROGNOSTICI

- stadio;
- rapporto LN positivi/ LN rimossi;
- grado (ben, moderatamente, poco differenziato);
- istotipo secondo Lauren (tipo diffuso = prognosi peggiore);
- dimensioni;
- sede (una sede prossimale correla con una prognosi sfavorevole);
- invasione linfo-ematica;
- markers (p53, E-caderina, CD34, c-ErbB₂, CA72-4, CEA).

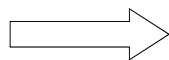
MALATTIA RESIDUA MINIMA = singole cellule tumorali individuate all'analisi citologica, IHC o molecolare (PCR).

CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- CONCETTI GENERALI -

N.B. La terapia radicale è applicabile soltanto in una minoranza dei casi (T1-2 N0 M0).

Malattia loco-regionale



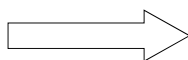
**CHIRURGIA ±
RT e/o CT adiuvante**

Malattia localmente avanzata



**NO: CHIRURGIA,
SI: RT e/o CT**

Malattia disseminata



Terapia PALLIATIVA

CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- TERAPIA CHIRURGICA -

RADICALITA' CHIRURGICA =
asportazione del viscere in tessuto sano
+
linfadenectomia

**GASTRECTOMIA
TOTALE**

**GASTRECTOMIA
SUBTOTALE**

Scelta del tipo di intervento in funzione di:

- **SEDE;**
- **DIMENSIONI;**
- **MARGINI LIBERI (5 cm – tipo intestinale; 10 cm – tipo diffuso);**

N.B. se la neoplasia invade organi adiacenti, questi devono essere asportati *in blocco*.

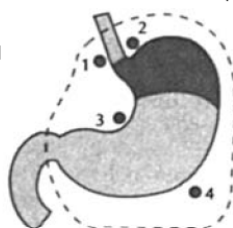
CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- TERAPIA CHIRURGICA -

Neoplasie del III prossimale: gastrectomia totale.

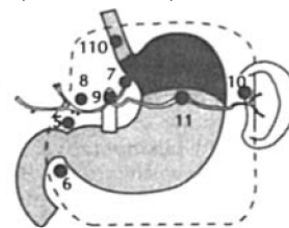
Lesioni del terzo prossimale (incluso il cardias)

R1



1. Cardiali destri
2. Cardiali sinistri
3. Piccola curva
4. Grande curva
e vasi gastrici brevi

R2

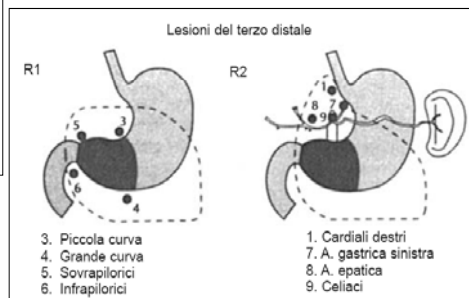
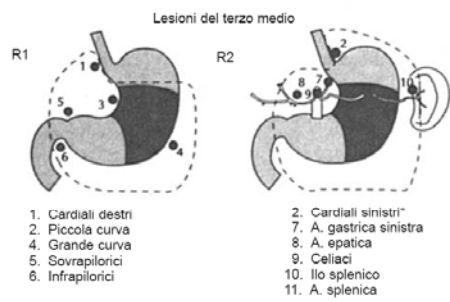


5. Sovrapilorici*
6. Infrapilorici*
7. A. gastrica sinistra
8. A. epatica
9. Celiaci
10. Ilo splenico
11. A. splenica
110. Paraesofagei
(lesioni cardiaci)

CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- TERAPIA CHIRURGICA -

Neoplasie corpo-fundiche: orientamento non univoco: stessi risultati con i due approcci. La gastrectomia subtotale dovrebbe essere la procedura di scelta per i vantaggi che offre in termini di morbidità e mortalità perioperatoria, durata del ricovero, qualità di vita.



CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- TERAPIA CHIRURGICA - LINFADENECTOMIA -

Correlazione tra estensione locale della neoplasia e coinvolgimento linfonodale

ESTENSIONE DEL TUMORE	COINVOLGIMENTO LN (%)
Limitato alla mucosa	3-5
Limitato alla sottomucosa	16-25
Stadio III/IV	80-90

CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- TERAPIA CHIRURGICA - LINFADENECTOMIA -

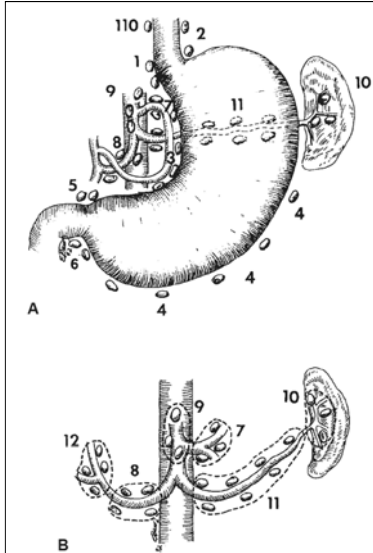


TABLE 1. Japanese Classification for Gastric Carcinoma (JCCG)

Lymph Node Group	Anatomic Location	D Category
Group 1	Left cardiac, right cardiac, greater and lesser curvature supra- and infrapyloric	D1
Group 2	Left gastric, common hepatic, splenic artery, splenic hilum hepatic proper, celiac	D2
Group 3	Lepatoduodenal, posterior pancreas, root of mesentery, paraesophageal, diaphragmatic	D3

D indicates extent of surgical resection according to Western nomenclature; D1, group 1; D2, groups 1 + 2; D3, groups 1 + 2 + 3 + paraaortic dissection.

Reprinted from Karpeh MS, et al. *Ann Surg.* 2000;232:362-371.

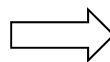
CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- TERAPIA CHIRURGICA - LINFADENECTOMIA -

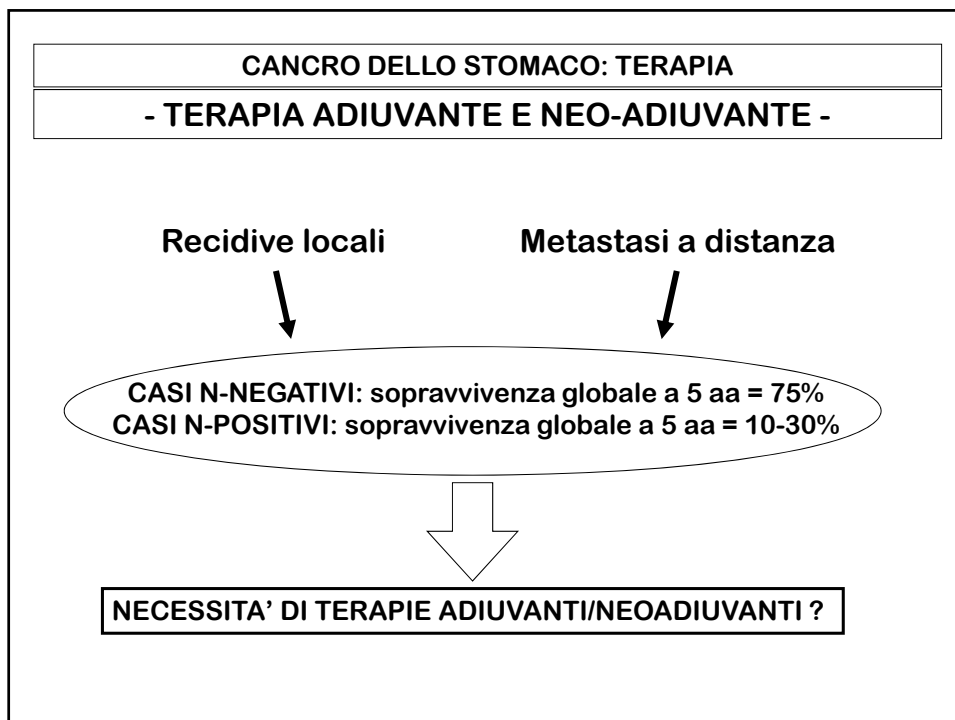
D1

D2

- D2** {
- Maggiore durata della degenza;
 - Maggiori morbilità (pancreas- e splenectomia) e mortalità postoperatorie;
 - Migliore sopravvivenza a 5 aa.



La linfadenectomia estesa (D2) senza pancreo-splenectomia è la procedura di scelta nei centri specializzati.



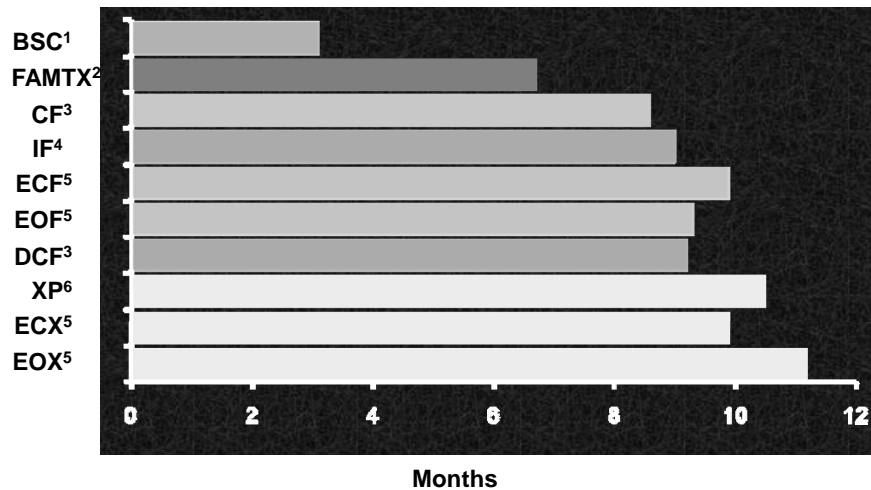
CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA
- TERAPIA ADIUVANTE E NEO-ADIUVANTE -

CT-RT ADIUVANTE:

- *non esistono evidenze in grado di giustificare, nei paesi occidentali, l'impiego routinario di una terapia sistemica postoperatoria;*
(B.J. Dicken, D.L. Bigam, C. Cass. Gastric adenocarcinoma review and considerations for future directions. Ann Surg. 2005; 241: 27-39);

- *tuttavia, nello studio INT-0116 (randomizzato di fase III), è stato documentato un vantaggio significativo, in termini di sopravvivenza globale, per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvante, rispetto a quelli trattati con sola chirurgia.*
(J.S. MAC DONALD, S.R. SMALLEY, J. BENEDETTI. CHEMORADIOTHERAPY AFTER SURGERY COMPARED WITH SURGERY ALONE FOR ADENOCARCINOMA OF THE STOMACH OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION. N Engl J Med 2001;345:725-30).

Progressi nella CT del carcinoma gastrico avanzato



BSC: BEST SUPPORTIVE CARE

CANCRO DELLO STOMACO: TERAPIA

- TERAPIA PALLIATIVA -

• CHIRURGIA DERIVATIVA

(derivazione gastro-digiunale o gastro-/digiunostomia su catetere; quando possibile, va eseguita l'asportazione dello stomaco).

• RADIOTERAPIA

• PROCEDURE ENDOSCOPICHE