

Ruolo della linfadenectomia nel trattamento del cancro gastrico: analisi retrospettiva monocentrica su 406 pazienti

A. VESTRI, G. CANONICO, S. SCARINGI, G. LISCIA, F. TONELLI

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
S.O.D. Chirurgia Apparato Digerente, Università degli Studi di Firenze

SUMMARY: Role of lymphadenectomy in the treatment of gastric cancer: a retrospective monocentric analysis over 406 cases.

A. VESTRI, G. CANONICO, S. SCARINGI, G. LISCIA, F. TONELLI

Background: Several studies in the literature have investigated the surgical technique for gastric cancer treatment. Particularly the role of an extended lymphadenectomy is still controversial. Our study compared morbidity and mortality among patients that underwent lymphadenectomy D2 and D2 extended (D2+).

Patients and Methods: 406 patients underwent surgery for gastric cancer. A total gastrectomy or a gastric resection with lymphadenectomy D2 or D2+ (extended to stations 12a, 12b, 12p) were performed.

Results: 250 (62.8%) patients had advanced cancer at the moment of diagnosis (stages I-19.4%, II-17.8%, III-26.8%, IV-36%). 342 patients underwent curative surgery and among those D0/D1, D2, D2+ lymphadenectomies were respectively 3.6%, 37.9% and 58.5%. In D2 and D2+ lymphadenectomy the median survival was 54.2 (OS 47%) and 39.4 months (OS 44%) respectively. The 5-years overall survival by stages after D2 or D2+ was 66.7% and 77.8% in Stage I, 59.6% and 55.6% in S-II, 26.1% and 32.8% in S-III, 13.8% and 29.4% in S-IV ($p=0.242$). Morbidity and mortality were 16.6% and 7% in D2 group and 10.9% and 7% in D2+ group.

Conclusions: Our experience suggests that a D2 lymphadenectomy can be performed with a satisfactory outcome in term of survival and mortality. D2+ lymphadenectomy does not seem to increase mortality and morbidity; however there are no significant differences in term of survival between the two techniques ($p = 0,355$).

KEY WORDS: gastric cancer, lymphadenectomy.

Nonostante una diminuzione di incidenza negli ultimi decenni, il cancro gastrico rimane una delle principali cause di morte al mondo (1). Nei paesi occidentali, dove non esiste un programma di screening, più della metà dei casi di cancro gastrico si presenta alla diagnosi come Stadio III e IV (2). La terapia chirurgica è da sempre il gold standard ma la tecnica con la

quale debba essere eseguita è ancora oggi in discussione. In particolare l'estensione della linfadenectomia è stata oggetto di numerosi studi che hanno fornito risultati contrastanti circa un reale beneficio in termini di sopravvivenza. Ciò sarebbe in larga parte dovuto all'aumento di mortalità perioperatoria, riportato in alcuni studi, della linfadenectomia D2 rispetto alla D1 (3).

Lo scopo di questo studio è valutare morbilità e mortalità fra i pazienti che hanno subito una linfadenectomia D2 e D2 estesa (D2+).

Pazienti e metodi

Dal 1987 al 2008 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico presso la nostra U.O. 406 pazienti affetti da cancro gastrico. Fra questi, 342 sono stati operati con intento curativo in laparotomia eseguendo una gastrectomia totale o subtotale con una linfadenectomia D2 o D2 estesa (D2+). In accordo con la classificazione JCGA, nella linfadenectomia D2 sono stati rimossi i linfonodi del livello I e II (gruppi 1-11 per la gastrectomia totale e 3-9 per la subtotale) mentre per la D2+ la dissezione è stata estesa ai gruppi 12a, 12b, 12p (linfonodi lungo l'arteria epatica, dotto biliare e vena porta nel legamento epatoduodenale). La mortalità è stata considerata entro i 30 giorni dall'intervento.

Risultati

L'età media dei 342 pazienti sottoposti ad intervento curativo è di 68 ± 11.2 anni, il 64% sono uomini e il 36% femmine. Le principali caratteristiche della popolazione sono riassunte nella Tabella 1. Più della metà dei pazienti si presentava alla diagnosi con una malattia avanzata (Stadi I-19.4%, II-17.8%, III-26.8%, IV-36%). La linfadenectomia D2 è stata eseguita nel 58.5% dei casi, la D2 estesa nel 37.9% e la D0/D1 nei

Corrispondenza Autore:
Dott. Giuseppe Canonico
Università di Firenze
Policlinico Careggi
Viale Morgagni, 85 - 50134 Firenze
E-mail: giuseppecanonico@hotmail.it

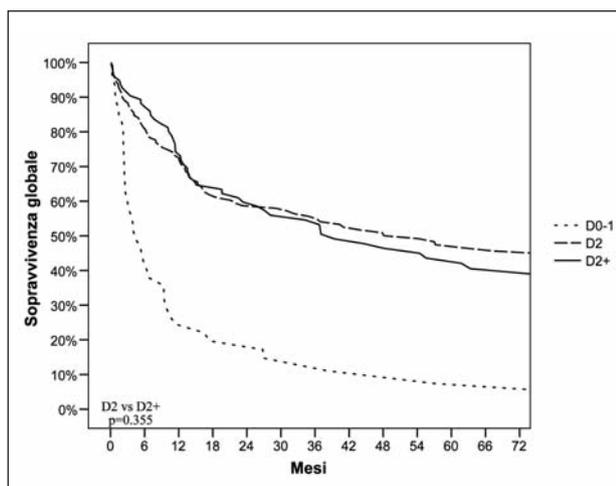


Fig. 1 - Sopravvivenza globale (Kaplan-Meier).

La sopravvivenza a 5 anni stratificata per stadio nei pazienti sottoposti a D2 e D2+ è rispettivamente: S-I 66.7% vs 77.8%, S-II 59.6% vs 55.6%, S-III 26.1% vs 32.8%, S-IV 13.8% vs 29.4% ($p=0.242$).

La morbilità e la mortalità per la popolazione totale e per i pazienti sottoposti a D2 e D2+ sono state rispettivamente il 13.5% e 7.6%, 16.6% e 7%, 10.9% e 7%.

Discussione

Nel nostro studio la linfadenectomia D2 e D2+ hanno permesso di ottenere dei risultati soddisfacenti in termini di sopravvivenza con una mortalità e morbilità accettabili.

La gastrectomia D2 è ormai da anni lo standard in Giappone, dove la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti

TABELLA 1 - RISULTATI CHIRURGICI.

Variabili	Linfadenectomia					
	D0/D1 (n=78)		D2 (n=199)		D2+ (n=129)	
	N.	%	N.	%	N.	%
Radicalità						
Curativo	14	3,5%	199	58,5%	129	37,9%
Palliativo	64	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Intervento eseguito						
Gastrectomia totale	14	5,9%	117	53,4%	89	40,6%
Gastrectomia subtotale	13	9,6%	82	60,7%	40	29,6%
Altro intervento	51	100,0%	0	0,0%	0	0,0%
Splenectomia						
Eseguita	3	2,4%	65	51,2%	59	46,5%
Non eseguita	75	26,4%	134	48,4%	70	25,3%
Sede neoplasia						
Cardias	8	13,9%	23	41,4%	25	44,7%
Fondo	4	16,1%	11	45,5%	9	38,4%
Corpo	24	19,4%	66	53,5%	33	27,1%
Antro	31	18,7%	82	48,8%	54	32,5%
Moncone	11	30,4%	18	48,7%	8	20,8%

restanti 3.6%. Al momento dell'analisi il follow-up medio era di 53.3 mesi. I pazienti deceduti nel periodo di osservazione (1987-2008) sono 187 (46%) e quelli persi nel follow-up 116 (28.6%). La sopravvivenza mediana è stata di 32.3±7.3 mesi. Dei 342 interventi curativi la sopravvivenza mediana è stata 54.2±17.2 mesi (OS 47%) per i pazienti sottoposti a D2 e 39.4±13.3 mesi (OS 44%) per quelli sottoposti a D2+ ($p=0.355$).

negli Stadi (UICC) da I a IV è 90%, 69%, 43%, 10% rispettivamente (4). I due principali trial randomizzati europei (Dutch ed MRC) hanno fallito nel dimostrare un vantaggio di sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a D2 rispetto a quelli sottoposti a D1 (3, 5). Le critiche mosse ai Dutch e MRC trials riguardavano principalmente l'inadeguatezza della chirurgia e delle cure postoperatorie, l'elevato numero di piccoli centri coinvolti e di

TABELLA 1 - RISULTATI ANATOMO-PATOLOGICI.

Variabili	Linfadenectomia					
	D0/D1 (n=78)		D2 (n=199)		D2+ (n=129)	
	N.	%	N.	%	N.	%
Anatomia patologica (UICC 2002)						
T						
Tis	0	0,0%	1	0,7%	0	0,0%
T1	2	3,1%	36	17,9%	10	7,9%
T2	10	12,5%	43	21,4%	26	19,8%
T3	24	31,3%	80	40,0%	71	55,4%
T4	41	53,1%	40	20,0%	22	16,8%
N						
N0	19	24,0%	75	37,7%	36	28,0%
N1	31	40,0%	67	33,8%	35	27,0%
N2	22	28,0%	36	17,9%	40	31,0%
N3	6	8,0%	21	10,6%	18	14,0%
M						
Mx	59	75,6%	186	93,5%	116	89,9%
M0	1	1,3%	5	2,5%	0	0%
M1	18	23,1%	8	4%	13	10,1%
Stadio						
Stadio I	4	5,6%	52	25,9%	23	17,6%
Stadio II	11	13,9%	40	20,3%	22	16,7%
Stadio III	13	16,7%	52	25,9%	44	34,3%
Stadio IV	50	63,9%	56	28,0%	41	31,4%

spleno-pancreatectomie eseguite in corso di D2 (6). Ad oggi, anche fuori dall'area nipponica, la D2 è divenuta di largo utilizzo, potendo essere eseguita con una mortalità e morbilità sovrapponibili a quelle della D1 a patto che ciò avvenga in centri specializzati e limitando le spleno-pancreatectomie ai casi strettamente necessari (7, 8). L'ulteriore superestensione della linfadenectomia a stazioni facenti parte del III livello ed oltre è un altro nodo da sciogliere vista la scarsità di studi esistenti, specialmente in occidente. Sasako et al. hanno recentemente pubblicato i risultati di un RCT che ha comparato la linfadenectomia D2 superestesa ai linfonodi paraortici (PAND) con la D2 "classica", mostrando come la prima non incrementi la sopravvivenza (D2 69.2% vs D2 PAND 70.3%) a discapito di un lieve aumento della morbilità (D2 20.9% vs D2 PAND 28.1%) (9).

La sopravvivenza globale a 5 anni nella nostra analisi retrospettiva si pone in linea con i risultati presenti in letteratura (3, 5, 7, 11). Sebbene quella dei pazienti sottoposti a D2 non differisca da quelli sottoposti a D2+ (47% vs 44%), un'analisi più attenta della casistica da noi presentata evidenzia un maggior numero di stadi

avanzati nel gruppo D2+ (Stadi III-IV 65.7%) rispetto al gruppo D2 (Stadi III-IV 53.9%) e ugualmente per i pazienti con più di 6 linfonodi positivi (N2-N3 D3 45% vs D2 28.5%). Alla luce di ciò, la linfadenectomia D2+ non solo permette di ottenere uno staging più accurato (dovuto al maggior numero di linfonodi esaminati), ma potrebbe anche consentire una migliore radicalità oncologica (10). Inoltre stratificando i dati in base agli stadi, si evidenzia un particolare vantaggio di sopravvivenza nei pazienti con malattia avanzata sottoposti a linfadenectomia D2+ rispetto alla D2 (S-III +6.7%, S-IV +15.6%). Tuttavia l'approccio chirurgico, indipendentemente dall'estensione della linfadenectomia, è evidentemente insufficiente nel controllo della malattia avanzata e per tale motivo il ruolo della chemioterapia è in corso di rivalutazione da diversi anni (12-15).

Conclusione

La nostra esperienza suggerisce che una linfadenectomia D2 può essere effettuata con risultati soddi-

sfacenti in termini di sopravvivenza e mortalità. La linfadenectomia D2+ non sembra incrementare la morbilità e la mortalità ma non ci sono differenze significative in termini di sopravvivenza. Tuttavia la natura retrospettiva dello studio e i dati contrastanti presenti in letteratura necessitano di ulteriori conferme.

Bibliografia

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003;56:1-9.
2. Wang SJ, et al. Conditional surviving in gastric cancer: a SEER database analysis. *Gastric Cancer* 2007;10:153-158.
3. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer* 1999;79(9-10):1522-1530.
4. JGCARC, Maruyama K et al. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry. *Gastric Cancer* 2006; 9(2):51-66.
5. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340(12):908-914.
6. Brennan MF. Lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:956-957.
7. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer *Br J Cancer* 2004;90:1727-1732.
8. Oñate-Ocaña et al, Survival Benefit of D2 Lymphadenectomy in Patients With Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(3):210-7.
9. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-62.
10. De Manzoni G, Verlato G, Guglielmi A, et al. Prognostic significance of lymph node dissection in gastric cancer. *Br J Surg* 1996;83:1604-7.
11. Sasako M, Sano T, Katai H, Maruyama K. Radical surgery. in: *Gastric Cancer*, Sugimura T, Sasako M (eds) Oxford: Oxford University Press 1997:223-248.
12. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
13. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J M* 2007;357:1810-20.
14. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
15. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4510.