

Stato dell'arte nella chirurgia del cancro gastrico

N. Peparini, A. Maturo, G. Patrizi

Sono ormai trascorsi due anni dall'epoca in cui indicammo (1) come alcune delle principali problematiche della chirurgia del carcinoma gastrico stavano attraversando una fase di transizione, in specie le indicazioni e l'estensione della linfadenectomia, anche in base ai risultati dei *trials* randomizzati europei (2, 3) che hanno negato i vantaggi delle dissezioni estese rispetto a dissezioni limitate. Attualmente il dibattito sulla linfadenectomia è ancora effervescente e, se l'incremento delle complicanze correlate alla D2 rispetto alla D1 – rilevato dai *trials* – deve essere tenuto in considerazione, può verosimilmente essere attribuito alla pancreato-splenectomia routinariamente associata in tali studi alla D2. D'altra parte sono ormai numerose le esperienze europee che, sebbene in *trials* non randomizzati, ribadiscono la superiorità della D2 e negano l'incremento di complicanze ad essa conseguenti rispetto alla D1 (4-6). Studi prospettici randomizzati che paragonino D2 vs. D1 non possono essere accolti dai chirurghi giapponesi che, fortemente motivati dai risultati delle loro casistiche, considerano la D2 il minimo trattamento necessario per un intervento potenzialmente curativo e ritengono di fatto non etico un protocollo che includa dissezioni < D2. Per tale motivo, relativamente all'estensione della linfadenectomia il mondo giapponese è rivolto ad indagare i potenziali benefici della linfadenectomia D3 sulla sopravvivenza (7, 8).

Una gastrectomia con linfadenectomia D2, *pancreas-* ed eventualmente *spleen-preserving*, può in centri specializzati migliorare la sopravvivenza rispetto alla D1 senza incrementare la mortalità e la morbidità operatorie, anche se attualmente non può essere proposta come standard europeo (7, 9).

La questione risulta ancora più complessa qualora si consideri che, per i chirurghi che ritengono le linfadenectomie D2 il trattamento di scelta potenzialmente curativo nel carcinoma gastrico, i temi di dibattito più attuali riguardano le indicazioni a tali linfadenectomie estese in categorie di pazienti non usuali: si discute, infatti, se tali linfadenectomie possano essere indicate nei pazienti oltre i 75 anni di età, considerando che l'influenza sulla sopravvivenza a lungo termine può risultare limitata mentre la mortalità e la morbidità postoperatorie possono essere maggiori rispetto a dissezioni più limitate (10). Di attualità è lo studio dell'effetto della linfadenectomia in pazienti con metastasi peritoneali sottoposti ad interventi chirurgici non curativi, dati i vantaggi recentemente dimostrati di una chirurgia curativa con dissezione estesa in carcinomi gastrici con simultanea metastasi al peritoneo adiacente (P1) (11); ancora più interessanti risultano le indagini sull'effetto, benefico secondo alcuni Autori, della D2 sulla sopravvivenza di pazienti con citologia peritoneale positiva come unico fattore di non curatività, contrariamente all'opinione di quanti finora destinavano i casi CY1 ad interventi palliativi (12).

Un altro argomento di attualità è la necessità della linfadenectomia per carcinomi gastrici sottomucosi (*early sm*). Secondo recenti studi, infatti, non soltanto gli *early cancer* limitati alla mucosa, ben differenziati e di limitate dimensioni, possono essere trattati senza necessità di linfadenec-

tomia con *Endoscopic Mucosal Resection* (EMR) o con *wedge resection* laparoscopica (quando non sia possibile un'escissione endoscopica completa con adeguata *clearance* marginale o quando il tumore per la sua localizzazione non possa essere trattato endoscopicamente); questi trattamenti di minima potrebbero rappresentare una adeguata terapia anche per *early cancer* sottomucosi selezionati e cioè minimamente invasivi e di diametro inferiore a 15 mm, in quanto in questi casi il rischio di coinvolgimento linfonodale è trascurabile rispetto a quello, definito intorno al 10-20%, di tutti gli *early* sottomucosi (13). D'altra parte c'è chi sottolinea la necessità di gastrectomia con adeguata linfadenectomia anche per carcinomi mucosi in virtù dell'importanza prognostica nel carcinoma gastrico delle metastasi linfonodali, dimostrate anche nel 2,5% dei carcinomi mucosi con coinvolgimento degli N2 fino a circa il 30% e dei linfonodi paraaortici fino al 4% dei casi con positività linfonodale (14).

Nell'ottica del trattamento mininvasivo si pongono le indagini sul linfonodo sentinella che, per la verità, relativamente al carcinoma gastrico hanno fornito finora risultati contrastanti. Maruyama ha da tempo riportato le sue perplessità sull'applicazione della metodica alla complessità del drenaggio linfatico regionale gastrico (15), così come altri Autori giapponesi hanno dimostrato la fattibilità della metodica in stadio precoce T1: in stadi avanzati il drenaggio linfatico potrebbe essere facilmente alterato poiché alcune vie di deflusso coinvolte dal processo neoplastico potrebbero risultare bloccate (16). Potendo realizzarsi anche in laparoscopia, la tecnica del linfonodo sentinella, qualora ne risultassero confermate la fattibilità e l'accuratezza diagnostica, potrebbe rappresentare un valido complemento diagnostico alle metodiche mininvasive resettive sopracitate, indicate quando sia lecito soprassedere alla linfadenectomia.

Relativamente all'estensione dell'exeresi viscerale, dobbiamo rilevare che, spente le controversie sulla gastrectomia, esiste un pressoché generale accordo sul fatto che la pancreato-splenectomia, a meno di una diffusione neoplastica extracapsulare dei linfonodi splenici, non è necessaria per la *clearance* linfonodale splenica ed è stata sostituita dalla splenectomia *pancreas-preserving*. La discussione si è recentemente concentrata sul reale beneficio della splenectomia in corso di D2. Ci sono numerose evidenze che la sopravvivenza a lungo termine non migliorerebbe dopo splenectomia, mentre aumenterebbe la morbilità (17). Recentemente la splenectomia è stata indicata in pazienti con infiltrazione del viscere o del pancreas, nello stadio IV o in caso di metastasi pressunte in linfonodi dell'ilo splenico o dell'arteria splenica, la cui incidenza dipende dalla localizzazione neoplastica (maggiore per cancri del fondo o dell'intero stomaco) e dallo stadio (particolarmente nel III e nel IV stadio) (18).

Così, mentre da una parte si diffonde l'attitudine alle linfadenectomie *spleen-preserving* (19), dall'altra si propongono studi prospettici randomizzati per valutare il ruolo della splenectomia nel trattamento chirurgico dei carcinomi gastrici prossimali (20).

Controversa resta ancora la validità della LUAE, ossia della resezione *en bloc* degli organi dell'addome superiore sinistro, proposta da Kajtani nel 1980 e volta non solo a rimuovere il tumore primitivo ma a dominare la diffusione linfatica perigastrica, con l'asportazione dei tessuti costituenti la borsa omentale, in tumori avanzati del fondo e del corpo gastrici con infiltrazione sierosa e/o linfatica perigastrica, infiltrazione di organi limitrofi direttamente dalla neoplasia o da linfonodi metastatici o iniziale coinvolgimento peritoneale (P1). Se l'utilità di tale intervento è stata recentemente ribadita dai risultati di uno studio retrospettivo che ne ha rilevato l'importanza, come fattore prognostico indipendente, nel trattamento combinato con linfadenectomia superestesa e chemioterapia intraperitoneale e ne ha evidenziato la superiorità in termini prognostici rispetto alla gastrectomia totale con splenopancreatectomia (21), i risultati di altri studi indicano nella permanenza di *spot* neoplastici peritoneali diffusi oltre il campo d'exeresi e nei *milky spots* della cavità addominale le ragioni dei mancati vantaggi sulla sopravvivenza della LUAE rispetto alla gastrectomia totale con splenopancreatectomia (22). In questo senso la LUAE dovrebbe essere indicata per lo più "di necessità", cioè per tumori che invadono il colon trasverso, e dovrebbe comunque sempre essere associata alla chemio-ipertermia intraperitoneale. Per evitare le complicanze connesse alla diminuita irrorazione del fegato, la resezione del tronco celiaco *en bloc*, codificata dall'*Appleby's operation*, è stata recentemente modificata con l'adozione di tecniche di rivascularizzazione epatica. È comunque evidente che tali interventi devono essere riservati a pazienti altamente selezionati; inoltre, le esperienze sono limitate a pochi centri specialistici (23).

La peritonectomia con chemioterapia perioperatoria intraperitoneale può essere vantaggiosa in pazienti selezionati con carcinoma gastrico primitivo e carcinomatosi (24).

Bibliografia

1. Di Matteo G: Linfadenectomia nel carcinoma gastrico: è questa un'epoca di transizione? G Chir 2001; 23:61-63.
2. Bonenkamp JJ, Hermansj, Sasako M, van de Velde CJH: Extended lymph node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 1999; 340:908-914.
3. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al.: Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MCR randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer 1999; 79:1522-1530.
4. Roukos Dh, Kappas AM: Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. J Surg Oncol 2002; 81: 59-62.
5. Roviello F, Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Di Leo A, Vindigni C et al.: Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes : a longitudinal multicenter study. Ann Surg Oncol 2002; 9:894-900.
6. Lewis WG, Edwards P, Barry JD, Khan S, Dhariwal D, Hodzovic I et al.: D2 or not D2? The gastrectomy question. Gastric Cancer 2002; 5:29-34.
7. Kodera Y, Schwarz RE, Nakao A: Extended lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after the Dutch and British randomized trials? J Am Coll Surg 2002;195: 855-864.
8. Baba M, Hokita S, Natsugoe S, Miyazono T, Shimada M, Nakano S et al.: Paraaortic lymphadenectomy in patients with advanced carcinoma of the upper- third of the stomach. Hepato-Gastroenterol. 2000;47:893-896.
9. Kim HJ, Karpeh MS: Surgical approaches and outcomes in the treatment of gastric cancer. Sem Radiat Oncol 2002;12:162-169.
10. Eguchi T, Takahashi Y, Ikarashi M, Kasahara M, Fujii M: Is extended lymph node dissection necessary for gastric cancer in elderly patients? Eur. J Surg 2000;166:949-953.
11. Kikichi S, Yoshitaka A, Kobayashi N, Tsukamoto H, Shimao H, Sakakibara Y et al.: Is extended lymphadenectomy valuable in palliatively gastrectomized patients with gastric cancer and simultaneous peritoneal metastasis? Hepato-Gastroenterol. 2000; 47:563-566.
12. Inada t, Ogata Y, Kubota T, Ishihara M, Tomikawa M, Ando J et al.: D-2 lymphadenectomy improves the survival of patients with peritoneal cytology-positive gastric cancer. Anticancer Res 2002;22(1A): 291-294.
13. Yamada H, Nihei Z, Yamashita T, Shiota Y, Ichikawa W, Sugihara K: Is lymphadenectomy needed for all submucosal gastric cancers? Eur J Surg 2001;167:199-2003.
14. Yamaguchi T, Sano T, Katai H, Sasako M, Maruyama K: Node-positive mucosal gastric cancer : a follow-up study. Jpn J Clin oncol 2001;31:153-156.
15. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H.: Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Langenbeck's Arch Surg 1999;384:149-157.
16. Hiratsuka M, Miyashiro I, Ishikawa O, Furukawa H, Motomura K, Ohigashi H et al.: Application of sentinel node biopsy to gastric cancer surgery. Surgery 2001;129:335-340.
17. Kwon SJ: Prognostic impact of splenectomy on gastric cancer: results of the Korean Gastric Cancer Study Group. World J Surg 1997; 21:837-844.
18. Schimid A, Thybusch A, Kremer B, Henne-Bruns D: Differential effects of radical D2-lymphadenectomy and splenectomy in surgically treated gastric cancer patients. Hepato-Gastroenterol. 2000; 47:579-585.
19. Schwarz RE. Spleen-preserving splenic hilar lymphadenectomy at the time of gastrectomy for cancer: technical feasibility and early results. J Surg Oncol 2002;79:73-76.
20. Sano T, Yamamoto S, Sasako M: Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: japan clinical oncology group study JCOG 0110-MF. Jpn J Clin Oncol 2002;32:363-364.
21. Isozaki H, Tanaka N, Fujii K, Tanigawa N, Okajima K: Improvement of the prognosis of gastric cancer with extensive serosal invasion using left upper abdominal evisceration. Hepato-Gastroenterology 2001;48:1179-1182.
22. Yonemura Y, Kawamura T, Nojima N, Bandou E, Keizou T, Fujita H et al.: Postoperative results of left upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer. Hepato-Gastroenterol. 2000; 47:571-574.
23. Takenaka H, Iwase K, Oshima S, Hiranaka T: A new technique for the resection of gastric cancer: modified Appleby procedure with reconstruction of hepatic artery. World J Surg 1992; 16:947-951.
24. Sugarbaker PH, Yonemura Y: Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. Hepato-Gastroenterol. 2001;48:1238-1247.

COMMENTO

Una volta di più da questo editoriale si ha un quadro molto vario ed armonico dei tentativi chirurgici e pluridisciplinari intesi a controllare lo sviluppo e la diffusione di una localizzazione neoplastica grave e molto spesso fatale come quella nello stomaco. Vi si evince l'opportunità di non trascurare – anzi di valorizzare – l'esperienza giapponese delle estese linfadenectomie pur nel quadro della caratterizzazione "occidentale" della malattia e dei risultati, per lo più non così incoraggianti, ottenuti in Europa e in America. Se è vero che l'incidenza del carcinoma gastrico va diminuendo nei paesi ricchi ed industrializzati, è anche vero che ne vanno – relativamente – aumentando le localizzazioni prossimali con implicazioni di diffusione linfatica degne della massima attenzione curativa. In sostanza si può sostenere che la validità dell'exeresi chirurgica risiede ancora – sotto certi aspetti e per determinati stadi di malattia – nel 'courage' linfonodale.

Gli Autori di questo editoriale hanno sviluppato nel tempo un interesse appassionato alle problematiche terapeutiche del cancro dello stomaco e qui passano in rassegna l'evoluzione recentissima dei concetti conseguente a nuove esperienze acquisite. Fra queste identificano quelle più significative – almeno fino ad oggi – sulle quali il singolo operatore che non sia associato a gruppi di studio potrà fondare ed applicare la sua metodica chirurgica.

Giorgio Di Matteo