

La classificazione di Lauren può essere considerata un parametro indipendente per la valutazione prognostica di pazienti operati per cancro gastrico? Analisi di una casistica^o

G. MIDIRI*, E. ELEUTERI*, M. COPPOLA*, E. GIARNIERI**, G. MARINO*, M. DI GIOVAN PAOLO*, G.P. DE FRANCESCO**, L. LUZZATTO*, R. MACERATINI***, L. ANGELINI*

RIASSUNTO: La classificazione di Lauren può essere considerata un parametro indipendente per la valutazione prognostica di pazienti operati per cancro gastrico? Analisi di una casistica.

G. MIDIRI, E. ELEUTERI, M. COPPOLA, E. GIARNIERI, G. MARINO, M. DI GIOVAN PAOLO, G.P. DE FRANCESCO, L. LUZZATTO, R. MACERATINI, L. ANGELINI

Gli Autori valutano l'efficacia della classificazione secondo Lauren in 28 pazienti operati per cancro gastrico con intento di radicalità chirurgica. Tale classificazione risulta infatti più aderente all'effettiva evoluzione della storia naturale di questa patologia e quindi consente una valutazione prognostica assai più aderente all'andamento clinico di questi pazienti. Altre metodiche classificative o stadiali attualmente in uso, soprattutto ove strutturate su parametri isto-morfologici, appaiono infatti insoddisfacenti e predispongono spesso a sovra- o sottostadiazioni.

Dei 28 casi osservati, il 64,28% tra quelli considerati di tipo intestinale secondo Lauren sopravvive dopo una mediana di follow-up di 4 anni, contro il 42,85% dei casi valutati del tipo diffuso.

Vengono da ultimo discusse le recenti acquisizioni circa la biologia molecolare del cancro gastrico.

SUMMARY: Is the Lauren's classification an independent parameter for the prognostic evaluation of surgically treated gastric cancer patients? Cases report.

G. MIDIRI, E. ELEUTERI, M. COPPOLA, E. GIARNIERI, G. MARINO, M. DI GIOVAN PAOLO, G.P. DE FRANCESCO, L. LUZZATTO, R. MACERATINI, L. ANGELINI

The Authors highlight the efficacy of the Lauren's classification in 28 surgically treated gastric cancer patients. Lauren's classification allows a prognostic evaluation corresponding to the effective gastric cancer natural history. Present histo-morphological classification criteria appear not to coincide with the clinical evolution; as a matter of fact over- or understaging is possible in gastric cancer patients.

64,28% of the Lauren's classification intestinal type patients survive after a four year follow up vs. 42,85% of the diffuse type patients.

The Authors discuss about new biomolecular knowledge in gastric cancer oncogenesis.

KEY WORDS: Cancro gastrico - Classificazione secondo Lauren - Prognosi.
Gastric cancer - Lauren's classification - Prognosis.

Premessa

Nonostante i continui e progressivi miglioramenti nel campo della endoscopia diagnostica e l'impiego di moderne tecnologie in campo chirurgico, nel mondo occidentale la sopravvivenza a cinque anni dei pazienti operati per cancro gastrico continua ad attestarsi su percentuali piuttosto basse e si registra purtroppo ancora una elevata frequenza di casi diagnosticati tar-

divamente, quando cioè non è più possibile praticare un trattamento chirurgico con intento di radicalità (circa il 50% dei casi).

Il database *EUCAN* dell'IARC stima per l'Italia 16.400 nuovi casi di cancro dello stomaco (28,7 per 100.000 abitanti) e 12.400 morti per anno (22,7 per 100.000 abitanti) con una prevalenza di circa 2,5 a 1 per il sesso maschile rispetto al sesso femminile (1, 2).

Uno dei fattori che sicuramente influenza le suddette considerazioni è la scarsa conoscenza della storia naturale di questo tumore.

Negli ultimi decenni moderni approcci di ricerca sperimentale e clinica applicata hanno consentito di migliorare le conoscenze circa la caratterizzazione biologica e la potenzialità evolutiva di alcuni tumori cosiddetti "solidi", come le neoplasie della mammella, del colon-retto e della sfera genitale sia maschile che femminile, ma ciò non è avvenuto per le neoplasie gastriche nelle quali finanche la stadiazione TNM - UICC appare lacunosa e spesso poco rispondente

Università degli Studi "La Sapienza" di Roma

Il Facoltà di Medicina e Chirurgia

*Chirurgia B

(Direttore: Prof. L. Angelini)

** Oncologia

(Direttore: Prof. A. Vecchione)

Il Facoltà di Medicina e Chirurgia

*** Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Tecnologie Mediche Applicate

(Direttore: Prof. F. Vietri)

^o Questo lavoro è dedicato all'amico fraterno Riccardo Maceratini, che aveva collaborato alla raccolta dei dati, deceduto prematuramente e prima di vederne la pubblicazione.

all'effettiva evoluzione clinica di tale patologia.

Ciò comporta frequentemente problemi di sovra- o sottostadiazione con comprensibili conseguenze sia sul piano della pianificazione terapeutica che della valutazione prognostica (3).

Per tentare di ovviare a tali lacune l'interesse di vari autori sta tornando ad incentrarsi sulla classificazione elaborata da Lauren nel 1965 (4). Tale classificazione viene oggi rivalutata alla luce di nuove conoscenze epidemiologiche e biologiche e sembra più aderente alla storia naturale del cancro gastrico, per cui più rispondente alla valutazione prognostica dei pazienti trattati.

La distinzione del carcinoma gastrico in due istotipi intestinale e diffuso, effettuata da Lauren, può infatti aiutarci a comprendere l'evoluzione della malattia.

Il cancro gastrico di tipo intestinale è più frequente in soggetti di sesso maschile al di sopra dei 60 anni in popolazioni dove tale tumore presenta elevata incidenza, suggerendo così l'influenza di fattori ambientali nella sua genesi.

L'istogenesi di tale forma sembra ripercorrere la sequenza atrofia - displasia - carcinoma, manifestandosi i segni più precoci di atipia a livello delle zone proliferative delle ghiandole, che risultano depiazzate dal colletto alla base delle cripte. Gli aggregati cellulari mantengono buona coesione tra di loro e formano digitazioni di tessuto neoplastico che si estendono all'esterno delle ghiandole ed interessano lo stroma, nel quale appare concomitante una discreta componente infiammatoria, con tendenza a modalità di crescita di tipo espansivo (5).

È stata riscontrata correlazione tra cancro gastrico di tipo intestinale e pregressa positività all'*Helicobacter Pylori* con conseguente gastrite atrofica (6).

Al contrario il tipo diffuso ha massima incidenza in età più giovane rispetto al precedente, mostra uguale frequenza nei due sessi e presenta una incidenza omogenea nelle diverse aree geografiche. Per questo tipo non appare dimostrabile una correlazione con condizioni o lesioni precancerose.

Le cellule, assai più indifferenziate che nel tipo intestinale, si dispongono a piccoli gruppi con scarsa coesione tra di loro, tanto da potersi riscontrare isole di cellule neoplastiche anche a distanza dall'insediamento originario, interessando lo stroma con modalità di crescita di tipo infiltrante (5).

Ci è sembrato pertanto opportuno riconsiderare retrospettivamente la nostra casistica inerente pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per cancro gastrico nel tentativo di valutare se la classificazione di Lauren allo stato attuale delle conoscenze può effettivamente essere considerata un parametro più aderente alla valutazione prognostica di questi p a z i e n t i .

Pazienti e metodi

Sono stati valutati retrospettivamente con metodo random 28 pazienti, 19 di sesso maschile e 9 di sesso femminile, di età compresa tra i 45 ed i 70 anni, 14 con carcinoma gastrico di tipo intestinale secondo Lauren e 14 di tipo diffuso, sottoposti a resezione gastrica subtotale (15 casi) o gastrectomia (13 casi) con linfadenectomia di I e II livello con intento di radicalità chirurgica.

Se consideriamo lo stadio TNM-UICC, per i cancri di tipo intestinale sono stati osservati 5 casi al I stadio di diffusione, 5 al II stadio e 4 al III stadio, mentre per i cancri di tipo diffuso sono stati osservati 6 casi al I stadio, 1 caso al II stadio e 7 al III stadio di diffusione.

Non sono quindi stati considerati per questa casistica pazienti al IV stadio di malattia.

Per tutti i pazienti sono stati valutati la sopravvivenza ed il periodo libero da malattia dopo follow-up clinico-strumentale in media pari a 4 anni.

Risultati

Dei 14 pazienti classificati come intestinali secondo Lauren ne sopravvivono 9, pari al 64,28%, contro 6 su 14, pari al 42,85% dei casi, del tipo diffuso.

Pur trattandosi di una casistica poco ampia, se consideriamo lo stadio TNM-UICC tra i cancri di tipo intestinale sopravvivono 5 casi al I stadio su 5, 3 casi al II su 5 e soltanto 1 caso su 4 al III stadio; contro 3 casi su 6 al I stadio, il solo caso al II stadio ed 1 su 7 al III stadio per i cancri di tipo diffuso.

Discussione

Come già sottolineato, le classificazioni di tipo anatomico patologico e chirurgico, come quelle adottate in Europa (*Union International Contre Cancer*) o negli Stati Uniti d'America (*American Joint Cancer Committee*) o in Giappone (*Japanese Research Society of Gastric Cancer*), essendo essenzialmente strutturate su parametri non di tipo biologico o bio-molecolare, conducono di sovente a sovra- o sottostadiazioni non rispondenti all'effettiva potenzialità evolutiva della malattia e non aderenti alla sua storia naturale.

Altre classificazioni, come quella di Borrmann basata sulle caratteristiche morfologiche della neoplasia o quella di Broeder-Boring strutturata sul grado di differenziazione cellulare del tumore, stanno per essere progressivamente abbandonate in quanto poco aderenti alla valutazione prognostica dei pazienti (7, 8).

Più interessanti ed ancora adottate da molti Autori sono la classificazione di Ming basata sulle modalità di crescita della neoplasia e quella di Kodama incentrata sul grado di interessamento della sottomucosa del viscere (9, 10).

Lauren aveva riscontrato a tre anni dal trattamento chirurgico effettuato con intenti di radicalità tassi di

sopravvivenza migliori per il carcinoma gastrico di tipo intestinale (43%) rispetto al tipo diffuso (35%) (4). Stemmermann dopo un follow up di cinque anni in gruppi di pazienti omogenei con quelli di Lauren aveva riscontrato sopravvivenze pari al 27,4% nel tipo intestinale contro il 9,9% nel tipo diffuso (11). Le percentuali di sopravvivenza da noi riscontrate, migliori rispetto a quelle precedentemente menzionate, sono probabilmente ascrivibili al più alto numero di casi considerati in fase N0.

Studi recenti hanno potuto dimostrare che i parenti di primo grado di un paziente con carcinoma gastrico hanno un rischio neoplastico da 5 a 7 volte maggiore rispetto ai controlli (8). Purtroppo la familiarità del carcinoma gastrico non rappresenta una prova inconfutabile del ruolo genetico nella patogenesi del tumore in quanto la coesistenza di più casi nella stessa famiglia può essere attribuita, oltre che ad una predisposizione geneticamente determinata, anche alla condivisione di abitudini di vita e quindi all'esposizione ai medesimi fattori di rischio di tipo ambientale.

Alcuni Autori stanno comunque approfondendo la possibilità di una concomitanza tra l'insorgenza e la crescita di un carcinoma gastrico ed alterazioni dell'oncogene p53 (12).

Ma appare assai più interessante una concomitante

iperespressione del fattore di crescita epidermoidale (EGFR) e dell'oncogene C-erb nel 53% dei cancri gastrici di tipo intestinale (12). La disamina della letteratura sull'argomento, le considerazioni che ne conseguono ed i risultati della nostra casistica sembrano comprovare che la classificazione di Lauren può essere considerata come un parametro indipendente nella valutazione prognostica di pazienti operati per cancro gastrico.

Purtuttavia è stato valutato da vari autori come nel 14% dei casi non si riesca ad etichettare l'istotipo del cancro gastrico come sicuramente diffuso o sicuramente intestinale. È il caso di neoplasie altamente indifferenziate o, talvolta, di neoplasie con caratteristiche cellulari proprie degli adenocarcinomi di tipo mucoso. Tali caratteristiche istocitologiche e, sul piano clinico, la prognosi infausta che purtroppo condividono i soggetti appartenenti a questi gruppi di pazienti porterebbero a poterli includere nel tipo diffuso secondo Lauren.

Da ultimo ci preme sottolineare come alla luce di tali conclusioni vadano riservati trattamenti più demolitivi sul piano chirurgico e più aggressivi sul piano oncologico ai casi tipizzati come diffusi secondo Lauren anche se diagnosticati in fasi di crescita ancora non invasiva.

Bibliografia

1. Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E: Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publ. n. 102, Lyon France, 1993.
2. Liberati A: Clinical evidence, ed. it., ed. Ministero della Salute n. 1, Roma, 2001.
3. Midiri G, Consorti F, Giarnieri E, et al.: Advances in molecular genetics and clinical implications of sporadic colorectal cancer. In: Advances in abdominal surgery, Kluwer ed. Acad Publ, Dordrech Neederlands, 2002.
4. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31.
5. Andreoni B: Neoplasie dello stomaco. In: Oncologia Chirurgica Masson ed. Milano, 1999.
6. The EUROGAST M. Study Group: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341: 1359.
7. Boring CC, Squires TS, Tong T et al: Cancer statistics. Cancer J Clin 1994; 44: 16.
8. Sabiston BC: The biological basis of modern surgical practice ed. Saunders Co. Philadelphia Usa, 1997.
9. Ming S: Gastric carcinoma. A pathological classification. Cancer 1977; 93: 2475.
10. Kodama Y, Sugimachi K: Evaluation of extensive lymph-node dissection for carcinoma of the stomach. World J Surg 1989; 5: 241.
11. Stemmermann GN, Brown C: A survival study of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Cancer 1974; 33, 1190.
12. Wright PA, Williams GT: Molecular biology and gastric carcinoma. Gut 1993; 34: 145.