



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI - FEDERICO II
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE E TECNOLOGIE
DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE
(XXVII CICLO)
COORDINATORE: PROF. ANDREA RENDA**

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA:

**“TERAPIA NEOADIUVANTE NEL CANCRO GASTRICO LOCALMENTE AVANZATO:
REVISIONE DELLA LETTERATURA ED ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO.”**

**CANDIDATO:
DOTT. SEBASTIANO GRASSIA**

**TUTOR:
DOTT. NICOLA CARLOMAGNO**

**RELATORE:
PROF. ANDREA RENDA**

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

Indice

1 INTRODUZIONE.....	3
1.1Epidemiologia.....	3
1.2 Fattori di rischio.....	4
1.3 Anatomia chirurgica.....	5
1.4 Anatomia microscopica.....	8
1.5 Anatomia patologica.....	9
1.6 Modalità di disseminazione.....	9
2 CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE.....	10
2.1Early Gastric Cancer.....	10
2.2Classificazione del cancro avanzato: classificazione di Borrmann.....	11
2.3Classificazione istologica dell'OMS (1977).....	12
2.4Classificazione di Lauren (1965).....	12
2.5Classificazione di Ming.....	13
2.6 Classificazione TNM.....	13
2.7 Stadiazione secondo la JRSGC (Japanese Research Society for Gastric Cancer).....	15
3 CLINICA.....	18
4 DIAGNOSI.....	19
5 PRINCIPI DI TRATTAMENTO CHIRURGICO.....	20
5.1 tecnica chirurgica.....	21
5.2 complicanze.....	23
6 PRINCIPI DI TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO.....	26
7 CHEMIOTERAPIA NEO ADIUVANTE:ANALISI DELLA LETTERATURA.....	27
8 LA NOSTRA ESPERIENZA.....	33
9 CONCLUSIONI.....	35
10 BIBLIOGRAFIA.....	37
11 ICONOGRAFIA.....	41

1. Introduzione

La chirurgia è ancora l'unica terapia curativa per il cancro gastrico ad estensione loco regionale. A tal proposito è importante ottenere margini liberi da infiltrazione neoplastica anche microscopica (R0) ed effettuare un'adeguata dissezione linfonodale. Purtroppo nella maggior parte dei casi si giunge alla diagnosi di cancro gastrico quando la malattia neoplastica è ad uno stadio localmente avanzato. La cattiva prognosi di tali pazienti è dovuta alle frequenti recidive dopo la resezione primaria ad intento curativo. Questa osservazione ha portato allo sviluppo del concetto di trattamento adiuvante e neo-adiuvante. A partire dalla fine degli anni 1980, sempre più pazienti con neoplasia gastrica localmente avanzata sono stati sottoposti ad un trattamento pre-, peri-, o post-operatorio per migliorare la prognosi dopo resezione ad intento curativo. Tuttavia non vi è universalmente accordo su quale schema terapeutico dia i migliori risultati. Infatti, mentre la chemioterapia adiuvante è il trattamento preferito in Asia, negli USA viene preferita la chemio-radioterapia adiuvante, infine in Europa viene preferita la chemioterapia peri-operatoria, ma, recentemente si va osservando una certa convergenza delle diverse filosofie [1]. In particolare la chemioterapia neoadiuvante si propone l'obiettivo, mediante il downsizing e il downstaging, di aumentare il tasso delle resezioni curative R0 con effetti benefici sulla sopravvivenza globale (OS) e sulla sopravvivenza libera da malattia (DFS). Scopo di questa tesi è fornire una panoramica quanto più completa possibile sui più recenti sviluppi in questo campo, focalizzando l'attenzione sugli effetti del trattamento neo-adiuvante nel cancro gastrico localmente avanzato.

1.1 Epidemiologia.

Il cancro gastrico (CG) rappresenta il quarto cancro per incidenza e la seconda causa di morte legata a neoplasia nel mondo, con oltre 930.000 nuovi casi e 700.000 morti all'anno. Nel mondo l'incidenza del CG varia considerevolmente con livelli massimi in Giappone, Cina e Russia, e minimi livelli in Australia e America del Nord. Viene di seguito rappresentata in grafico la

distribuzione mondiale del tasso di mortalità per cancro gastrico (Fig. 1). L'incidenza di tale neoplasia è in diminuzione nei paesi a più alto livello socioeconomico e nelle popolazioni che consumano maggiori quantità di frutta e verdure. L'Italia si colloca in una zona intermedia con un'incidenza annuale di circa 38 nuovi casi/100000 abitanti/anno per i maschi e 25 nuovi casi/100000 abitanti/anno per le donne. La maggiore incidenza si riscontra nelle regioni centro-settentrionali (Lombardia, Toscana, Lazio, Friuli ed Emilia Romagna)[2].

1.2 Fattori di rischio.

Diversi fattori di rischio[3] sono implicati nell'eziologia del cancro gastrico:

Età. L'incidenza del cancro dello stomaco aumenta progressivamente con l'età; si passa ad un tasso di incidenza dell'1,5 casi su 100000/anno a 30 anni ai 40 casi/100000/anno nella fascia di età fra 45 e 64 anni.

Sesso. Il rischio nel sesso maschile è 2,2 volte superiore al rischio nel sesso femminile. Tale dato, inoltre, varia ampiamente a seconda delle diverse aree geografiche.

Dieta. Cibi conservati, affumicati o salati aumentano il rischio di cancro allo stomaco, probabilmente a causa degli addotti al DNA indotti dai nitriti. Cibi freschi e ricchi di vitamine, soprattutto la vitamina C e la vitamina E, pare che abbiano un ruolo protettivo, così come alimenti ricchi di antiossidanti (polifenoli) come, per esempio, il tè verde.

Abitudini di vita. Fumo e consumo di alcol aumentano il rischio, probabilmente attraverso un meccanismo di irritazione prolungata della mucosa gastrica

Obesità e reflusso gastroesofageo aumentano il rischio soprattutto delle localizzazioni cardiali, per le trasformazioni della mucosa inizialmente causate da esofagite.

Patologia gastrica associata. Alcune malattie croniche dello stomaco sono correlate a un

rischio neoplastico maggiore. La gastrite atrofica, a lungo andare induce metaplasia intestinale, diventando molto sensibile agli insulti sia endogeni che esogeni. I polipi adenomatosi e i polipi iperplastici (caratteristici della sindrome di Menetrier) possono degenerare in carcinoma. La gastrectomia (in passato utilizzata per la cura di ulcera peptica) espone il moncone residuo a un aumentato rischio di neoplasia, per l'insulto prolungato da parte degli acidi biliari e dei succhi pancreatici.

Helicobacter Pylori (HP). Questo agente patogeno viene considerato il primo responsabile di una sequenza di trasformazioni della mucosa[4] (gastrite atrofica-metaplasia intestinale-displasia-cancro) cui contribuirebbero la risposta infiammatoria all'infezione, la trasformazione da parte dei batteri dei nitrati in nitriti, la produzione di radicali liberi e l'inibizione della sintesi endogena di vitamina C.

1.3 Anatomia chirurgica.

Lo stomaco è suddivisibile in quattro regioni: cardias, fondo, corpo e porzione pilorica (antro e canale pilorico). Un piano passante per l'incisura cardiaca della piccola curva costituisce il limite convenzionale tra corpo e fondo. La maggiore porzione dello stomaco, il corpo, si continua direttamente con la porzione pilorica; una linea obliqua che parte dall'incisura angolare della piccola curva segna il confine tra questi. L'antro pilorico si restringe nel canale pilorico che termina nella valvola omonima; i punti di riferimento esterni del piloro sono costituiti da una sporgenza circolare del muscolo sfintere e dalla vena pilorica sottosierosa (vena di Mayo). Lo stomaco presenta due meseri, uno ventrale ed uno dorsale. Il meso ventrale è il legamento epato-gastrico del piccolo omento, quello dorsale è il legamento gastro-colico/gastro-

splenico del grande omento.

a. Vascolarizzazione gastrica

L'apporto ematico allo stomaco è dato da 6 arterie principali e da sei arterie secondarie. Le arterie principali sono le arterie gastrica sinistra o coronaria stomacica, la gastrica destra o pilorica, le gastroepiploiche destra e sinistra, la splenica e la gastroduodenale. L'arteria gastrica sinistra, ramo del tronco celiaco (può originare anche dall'aorta, dall'arteria splenica o dall'arteria epatica), decorre sulla piccola curva dello stomaco e termina anastomizzandosi a pieno canale con l'arteria gastrica destra; durante il decorso dà origine a sei, otto rami che vanno alla piccola curva. Nella chirurgia del cancro viene solitamente legata e sezionata all'origine. L'arteria gastrica destra origina dall'arteria epatica e forma con l'arteria gastrica sinistra l'arco arterioso della piccola curva. La legatura e sezione viene eseguita sul bordo superiore del duodeno. Talora una o due arterie sopraduodenali necessitano di una emostasi accessoria. Le due arterie gastroepiploiche costituiscono il circolo arterioso della grande curva o della metà sinistra dello stomaco. La gastroepiploica destra origina dall'arteria epatica e si anastomizza a pieno canale con la gastroepiploica sinistra che deriva dall'arteria splenica; insieme decorrono nello spessore del legamento gastrocolico, dando numerosi rami alla grande curva. L'arteria splenica emette nel suo terzo distale da 2 a 10 arterie gastriche brevi per il fondo dello stomaco e, da uno dei suoi rami di divisione terminale, l'arteria gastroepiploica sinistra. L'arteria gastroduodenale origina nel 75% dei casi dall'epatica comune e vascolarizza lo stomaco mediante piccoli rami diretti (da uno a tre) e spesso mediante un grosso ramo pilorico. Le arterie secondarie comprendono l'arteria sopraduodenale (di derivazione varia), l'arteria pancreaticoduodenale superiore (ramo terminale dell'arteria gastroduodenale), l'arteria retroduodenale (dalla gastroduodenale), l'arteria pancreatica posteriore (origine varia), l'arteria pancreatica traversa (dalla pancreatica posteriore) e l'arteria frenica inferiore sinistra. La parete gastrica risulta in tal modo abbondantemente irrorata, mediante una fitta rete anastomotica a livello sottomucoso e sottosieroso. Le vene dello stomaco seguono il decorso delle arterie e non presentano particolarità di interesse chirurgico. Esse sono rami afferenti al sistema portale, sia

direttamente che attraverso la vena splenica e mesenterica superiore. In sede iuxtacardiale si anastomizzano con le vene esofagee, rappresentando un sistema di comunicazione delle azygos (e quindi del circolo cavale) con il sistema portale. Lo schema di vascolarizzazione dello stomaco non è comunque fisso ma può presentare variazioni individuali[5].

b. Drenaggio linfatico

La linfa proveniente dalle pareti gastriche si raccoglie in un denso plesso sottoperitoneale di vasi che decorre sulla faccia anteriore e posteriore dello stomaco scorrendo in direzione della grande e della piccola curvatura. Sulla parte superiore della piccola curva sono situati i linfonodi gastrici superiori, collegati ai linfonodi paracardiali che circondano il cardias. Sopra il piloro vi è un piccolo gruppo di linfonodi sovrapilorici. Sulla grande curva, lungo l'arteria gastroepiploica destra vi sono i linfonodi gastroepiploici di destra o linfonodi gastrici inferiori. Sotto il piloro vi è un gruppo di linfonodi sottopilorici. Vi sono poi alcuni piccoli linfonodi gastroepiploici sinistri e i linfonodi gastrosplenici sulla grande curva vicina alla milza. Per semplificare si può fare una distribuzione tra quattro diverse aree di drenaggio nelle quali scorre la linfa gastrica:

Zona 1 - la linfa delle parti superiori delle pareti anteriore e posteriore dello stomaco a sinistra drena attraverso i linfonodi gastrici superiori e paracardiali. Da qui la linfa si porta verso il tronco celiaco a livello dei linfonodi gastrici superiori sinistri, posti sul pilastro sinistro del diaframma.

Zona 2 - la regione pilorica dello stomaco, nella zona della piccola curva, scarica la sua linfa nei linfonodi soprapilorici e da qui in quelli sopra-pancreatici destri.

Zona 3 - la linfa proveniente dalla regione del fondo, presso la grande curva, scorre lungo i vasi linfatici del legamento gastro-splenico verso i linfonodi soprapancreatici sinistri, direttamente o attraverso i linfonodi gastroepiploici sinistri o anche gli splenici.

Zona 4 - la linfa proveniente dalla porzione distale del corpo dello stomaco presso la grande curva e dalla regione pilorica si raccoglie nei linfonodi gastroepiploici destri; da qui ai linfonodi sottopilorici, davanti alla testa del pancreas, dietro e sotto il piloro. A questi linfonodi si portano anche alcuni linfatici provenienti dalla parte della grande curva adiacente al piloro. Dai linfonodi sottopilorici la linfa drena ai linfonodi soprapancreatici destri. Dai linfonodi gastrici superiori sinistri (zona 1), dai soprapancreatici destri (zona 2 e zona 4) e dai soprapancreatici sinistri (zona 3), il flusso linfatico va ai linfonodi celiaci e da qui verso il dotto toracico che prima di gettarsi nella vena succlavia sinistra, riceve il tronco linfatico succlavio sinistro⁴. Nei casi di tumore gastrico talvolta possono svilupparsi metastasi nei linfonodi sovraclaveari sinistri (segno di Wirchow o Troiser).

c. **Innervazione gastrica.**

SimpatICA e parasimpatica: le fibre simpatiche derivano dai nervi splanchnici ed originano dal plesso celiaco; le fibre parasimpatiche provengono dal vago destro e sinistro, con ramificazioni variabili[5].

1.4 Anatomia Microscopica

La parete gastrica è costituita da quattro strati: mucosa, sottomucosa, muscolare e sierosa. La mucosa presenta una plicatura per l'azione della muscolaris mucosae; l'epitelio di rivestimento si distingue in superficiale e ghiandolare. Le ghiandole gastriche sono morfologicamente differenti a seconda della localizzazione e del secreto: le ghiandole cardiache sono di tipo tubulare composto e secernono glicoproteine neutre; le ghiandole di corpo e fondo secernono mucoproteine e bicarbonato di sodio (cellule mucoidi), pepsinogeno (cellule principali) e acido cloridrico (cellule parietali); le ghiandole antropiloriche secernono gastrina (cellule mucose e mucoidi). La sottomucosa, costituita da tessuto connettivo lasso e fibre elastiche, contiene i vasi che nutrono la mucosa, i linfatici ed i plessi venosi. La muscolare è costituita da cellule lisce ed

ha 3 strati: l'esterno longitudinale, il medio circolare, e l'interno obliquo. La sierosa ricopre sia anteriormente che posteriormente lo stomaco, continuandosi con i legamenti peritoneali[5] . (Fig. 2,3,4)

1.5 Anatomia patologica.

L'adenocarcinoma rappresenta circa il 90% dei tumori maligni dello stomaco. Di una certa frequenza sono i linfomi (3-5%), più frequentemente di tipo non Hodgkin. I sarcomi, gli endoteliomi gastrici ed i carcinoidi sono rari. Sebbene i carcinomi gastrici possano originare in qualsiasi area dello stomaco, anche in multifocalità, le sedi più frequenti sono rappresentate dall'antro-piloro (50-60%), dal cardias (10%), dall'organo in toto (10%); nei restanti casi la neoplasia si localizza nelle zone residue. La piccola e la grande curva sono interessate nel 40% e nel 12% dei casi rispettivamente; la parete anteriore e posteriore sono interessate con minore frequenza. Localizzazione elettiva è pertanto la piccola curva in sede antro-pilorica. Istologicamente tutti i carcinomi gastrici sono composti fondamentalmente da 2 tipi di cellule: metaplastiche intestinali mucosecipienti e cellule mucose gastriche; talora si repertano forme miste. Le cellule di tipo intestinale contengono in sede apicale ampi vacuoli di muco ed orletti a spazzola con numerosi microvilli che rivestono talvolta la loro superficie verso il lume. Le cellule mucose gastriche hanno le caratteristiche microscopiche di quelle della superficie mucosa delle fossette gastriche. Nei carcinomi ben differenziati questi 2 tipi cellulari sono facilmente evidenziabili, ma con la perdita della differenziazione e la progressiva anaplasia, gli aspetti caratteristici delle cellule scompaiono.

1.6 Modalità di disseminazione

Il carcinoma gastrico può dare metastasi per contiguità, per via linfatica, per via ematica, per via endoperitoneale. L'estensione transparietale del cancro gastrico per contiguità si ha al pancreas, al fegato, al colon, alla colecisti etc.; nei casi avanzati può essere difficile stabilire l'origine primitiva del tumore. Le propagazioni a distanza sono precoci e frequenti soprattutto per la via dei linfatici, vengono raggiunti dapprima i linfonodi regionali che drenano il territorio in cui si sviluppa primitivamente la neoplasia, quindi il tumore si estende ai linfonodi delle catene addominali, parapancreatiche, lomboaortiche, dell'ilo epatico e periesofagee, fino alla dimostrazione di metastasi palpabili nella fossa sovraclaveare, dove sfocia il dotto toracico (“*Segno di Troiser*”). La diagnosi di EGC non esclude la presenza di metastasi linfonodali; uno studio giapponese riferisce della presenza di metastasi linfonodali nel 5.3% dei carcinomi intramucosi e nel 19.6% dei carcinomi intra e sottomucosi⁵. Soga ha dimostrato che in presenza di una neoplasia, la percentuale di interessamento linfonodale si aggira intorno al 23%, in presenza di una neoplasia ulcerata è del 70%, in presenza di una neoplasia infiltrante è dell'87%[7], mentre numerosi autori[8,9] evidenziano un grado di coinvolgimento linfatico maggiore per i tumori di tipo “diffuso” rispetto a quelli di tipo “intestinale” secondo Lauren ed una più frequente metastatizzazione per via linfatica per i carcinomi più indifferenziati ed anaplastici rispetto agli adenocarcinomi meglio differenziati che metastatizzerebbero più facilmente per via ematica[10]. Le metastasi per via ematica sono frequenti soprattutto nel fegato, primo filtro del sangue portale; da qui possono propagarsi ai polmoni e, qualora venga attraversato, nello scheletro. Le metastasi endoperitoneali avvengono soprattutto attraverso la rete linfatica intramurale dello stomaco, che permette al tumore di affiorare alla sierosa perigastrica e quindi propagarsi nella cavità dell'addome; tale meccanismo è anche indiziato nella genesi delle metastasi elettive nelle ovaie, dove, anche in assenza di carcinosi peritoneale, possono insediarsi tumori secondari mono o bilaterali di provenienza gastrica (tumori di Krukenberg)[11].

2. Classificazione e Stadiazione.

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

2.1 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[12] 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), scavate (tipo 3). Il tipo 2 può essere suddiviso nei sottotipi rilevato (2 A), piatto (2 B), depresso (2 C)(fig.5).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[13], 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.

2.2 Classificazione del cancro avanzato: classificazione di Borrmann

E' 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 scavato 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”.

2.3 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

2.4 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[14].

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[10,14].

2.5 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. E’ possibile classificare il tumore secondo Ming solo tramite l’esame del pezzo operatorio.

2.6 Classificazione TNM

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). 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:

- Parametro T

- **TX:** *Il tumore primario non può essere valutato;*
- **T0:** *Nessuna evidenza di tumore primario;*
- **Tis:** *Carcinoma in situ - tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria;*
- **T1:** *Tumore che invade la lamina propria, la muscolaris mucosae o la sottomucosa;*
 - o **T1a:** *tumore che invade la lamina propria o la muscolaris mucosae;*
 - o **T1b:** *tumore che invade la sottomucosa;*
- **T2:** *tumore che invade la muscolare propria;*
- **T3:** *tumore che invade la sottosierosa;*
- **T4:** *tumore che perfora la sierosa o invade le strutture adiacenti;*
 - o **T4a:** *tumore che perfora la sierosa;*
 - o **T4b:** *tumore che invade le strutture adiacenti.*

- Parametro N

- **NX:** *i linfonodi regionali non possono essere valutati;*
- **N0:** *nessuna metastasi nei linfonodi regionali;*
- **N1:** *metastasi in 1 o 2 linfonodi regionali;*
- **N2:** *metastasi in 3 o 6 linfonodi regionali;*
- **N3:** *metastasi in 7 o più linfonodi regionali;*
 - o **N3a:** *metastasi in 7-15 linfonodi regionali;*
 - o **N3b:** *metastasi in 16 o più linfonodi regionali.*

- Parametro M

- **M0:** *Nessuna metastasi a distanza;*
- **M1:** *metastasi a distanza comprese la diffusione peritoneale, la citologia peritoneale positiva e l'infiltrazione dell'omento, se non in contiguità con il tumore primitivo.*

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*

2.7 Stadiazione secondo la JRSGC (Japanese Research Society for Gastric Cancer)[15]

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 (Fig. 6) 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 linfadenectomia chirurgica:

- **D0:** *Linfadenectomia 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 $D > N$ [59].

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

Definisce l'infiltrazione della tonaca sierosa.

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

2.7a 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*

3. Clinica

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. I sintomi iniziali, vaghi e non allarmanti, sono facilmente attribuiti dal paziente a errori dietetici, nervosismo o ansia. Pertanto, 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 pernicioso. Possono essere presenti sintomi dispeptici, dolore, peso epigastrico, nausea, e senso di ripienezza. La disfagia e il vomito postprandiale sono indicativi di ostruzione del cardias o piloro. Ematemesi e melena si verificano quando si ha coinvolgimento di un grosso vaso o la necrosi di zone ampie della parete.

4. Diagnosi

In letteratura la sopravvivenza a 5 anni è riportata del 10-20%, mentre nei casi in cui la malattia è diagnosticata in uno stadio iniziale il tasso di sopravvivenza a 5 anni è > 90%. Pertanto, solo la diagnosi di tumori in uno stadio iniziale, cioè quando sono ancora confinati alla mucosa od infiltrano anche la sottomucosa (EarlyGastricCancer), offre la possibilità di adottare trattamenti terapeutici realmente curativi. Sono disponibili, attualmente, anche metodiche quali la resezione endoscopica della mucosa o la dissezione endoscopica della sottomucosa, che assicurano una sopravvivenza elevata nelle casistiche giapponesi. L'endoscopia rappresenta il gold standard per la diagnosi del tumore gastrico nella sua fase iniziale in quanto consente la visione diretta della mucosa. Nell'ultimo decennio, inoltre, i progressi della tecnologia ci hanno messo a disposizione un esame endoscopico grazie all'introduzione dell'alta risoluzione e la magnificazione che, rispetto all'endoscopia convenzionale, ci consentono di distinguere i dettagli della lesione e l'ingradimento dell'immagine (Cromoendoscopia). Possiamo, dunque, dire che oggi è possibile uno studio realmente accurato della mucosa gastrica. A questo esame vanno associati gli esami di imaging utili per lo staging ed il follow-up del carcinoma gastrico, quali Rx digerente, ecografia, TAC e FDG-PET. L'Rx digerente con mezzo di contrasto (mdc) è stato il primo esame impiegato nello studio del tratto superiore del tubo digerente e, quindi, dello stomaco. Dopo la diffusione dell'endoscopia, è stato sempre meno utilizzato in quanto è

risultato meno sensibile ed accurato rispetto a quest'ultima. In passato, il ruolo dell'esame ecografico trans-addominale (US), generalmente eseguito come prima indagine strumentale con sonde da 3.5 fino 7.5 MHz, è stato limitato all'individuazione di masse neoplastiche e/o ispessimenti gastrici parietali, al rilievo di linfadenomegalie e/o versamento ascitico ed allo studio basale del parenchima epatico, con una ridotta accuratezza diagnostica rispetto ad altre metodiche di imaging. Attualmente, la diagnostica con ultrasuoni nei pazienti con carcinoma gastrico trova fondamentale impiego nella stadiazione loco-regionale grazie a due recenti tecniche come l'ultrasonografia endoscopica (EUS) e l'ecografia con mdc (CEUS). La TC con mdc endovena non è un'indagine di primo livello, in quanto la diagnosi è generalmente endoscopica, ma rappresenta la metodica più utilizzata per la stadiazione pre-operatoria, il controllo post-operatorio ed il follow-up oncologico. E' fondamentale alla TC individuare l'eventuale diffusione extragastrica del tumore e valutare l'eventuale interessamento dei legamenti gastroepatico e gastrocolico, in quanto queste informazioni consentono di scegliere se effettuare un intervento radicale oppure palliativo. Al contrario di quanto avviene per altre neoplasie, il ruolo da attribuire alla FDG-PET nel carcinoma gastrico è ancora indefinito; i dati disponibili sono limitati e, allo stato attuale, non ci sono chiare indicazioni all'uso di questa metodica in tutte le fasi della malattia. Esiste, infatti, consenso nel non proporre la FDG-PET in fase di diagnosi, mentre diverse sono le opinioni relative alle possibili applicazioni in ambito di stadiazione, ristadiazione e valutazione della risposta alla terapia.

5. *Principi di trattamento chirurgico*

Attualmente l'unico trattamento con finalità curative del cancro gastrico è rappresentato da una resezione chirurgica con margini indenni (R0)[16] 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 [17-21].

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 [21]. Altra condizione da soddisfare per definire l'intervento curativo è l'assenza di invasione neoplastica microscopica dei margini di sezione; la review della letteratura [22,23] 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 [15]. 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) [17,18,20].

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 [21, 17].

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 [24], anche un intervento palliativo può prolungare notevolmente la sopravvivenza del paziente.

5.1 Tecnica Chirurgica

a. Resezione e linfadenectomia

La chirurgia con intento radicale (R0) rappresenta il principale trattamento. Gli interventi possibili sono la gastrectomia totale, la gastrectomia subtotala, 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 linfadenectomia inferiore alla luce dei risultati del Dutch trial che non ha mostrato benefici nella linfadenectomia D2 [25].

b. 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 [26]. Diversi studi hanno, infatti, riportato il beneficio nel mantenimento di un adeguato metabolismo del ferro nei pazienti con BI [27]. Tuttavia tale anastomosi è soggetta ad un'alta percentuale di deiscenza, cosa questa che può avere un impatto negativo sulla prognosi [28]. 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 [29]. L'anastomosi secondo Roux è stata invece ideata per evitare tale problematica [30]. 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 [30].

5.2 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% [31,32].

a. 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.

b. 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: comprendono i disturbi che compaiono 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-cicatrizziale 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 bilio-pancreatico o alimentare raccolti 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.

6. *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[33]. 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[34]. 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 [35]. 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 reseccabilità 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" [53].

7. *Chemioterapia neo-adiuvante: analisi della letteratura*

I primi tentativi di trattamento chemioterapico neoadiuvante del cancro gastrico risalgono a qualche tempo fa. La prima relazione è stata pubblicata nel 1969 da Fujimoto e successivamente aggiornata nel 1976 [36]. Tuttavia, lo studio è stato in seguito trascurato a causa della elevata tossicità e basso tasso di risposta.

In Europa fin dalla fine dagli inizi degli anni '90 la terapia neoadiuvante ha guadagnato importante considerazione nel trattamento del cancro gastrico inizialmente non resecabile e localmente avanzato. Nel 1989 secondo Wilke e collaboratori [37] lo schema terapeutico neoadiuvante somministrato (EAP) si è dimostrato altamente efficace nel carcinoma gastrico localmente avanzato, e offre la possibilità di un intervento chirurgico con intento curativo nei pazienti con una prognosi altrimenti fatale. Successivamente, studi di fase I/II di terapia neoadiuvante hanno dimostrato la possibilità di ridurre la massa neoplastica fino al 50%, con il 10% di risposte patologiche complete, senza provocare un aumento delle morbidità e della mortalità operatoria[38,39].

Nel 2004 furono pubblicati i risultati di uno studio randomizzato condotto in Giappone che confrontava la chirurgia, preceduta o meno da una chemioterapia con UFT (Tegafur-Uracile 1:4), in circa 300 pazienti. Lo schema terapeutico è stato ben tollerato e non gravato da severi effetti collaterali. I dati suggerivano che la chemioterapia pre-operatoria poteva determinare un aumento sia delle resezioni chirurgiche radicali (R0) sia della sopravvivenza in particolare negli stadi 2 e 3 [40]. Questi risultati incoraggianti non furono confermati da uno studio olandese, nel quale i pazienti furono sottoposti a chirurgia preceduta o meno da un trattamento chemioterapico aggressivo come il FAMTX (5FU 1.500 mg/m², Doxorubicine 30 mg/m², Methotrexate 1.500 mg/m²). Nei due gruppi non si è evidenziata nessuna differenza in termini di resezioni curative R0 e di sopravvivenza [41].

Lo studio inglese MAGIC (MRC Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) ha dimostrato per la prima volta, con uno studio clinico controllato, un vantaggio in termini assoluti in sopravvivenza del 13% con l'utilizzo di una chemioterapia perioperatoria rispetto alla sola chirurgia praticata in prima istanza, ottenendo una riduzione di rischio di morte del 25% [42]. In questo studio randomizzato tra il 1994 e il 2002 45 centri nel Regno Unito, Europa e Asia hanno reclutato pazienti affetti da cancro gastrico reseccabile e adenocarcinomi della giunzione esofagogastrica (EGJ). Sono stati arruolati 503 pazienti, di cui 25% affetti da adenocarcinoma EGJ. I pazienti secondo uno schema randomizzato sono stati sottoposti a chemioterapia perioperatoria (n=250) ed alla sola chirurgia (n=253). Il trattamento chemioterapico perioperatorio consisteva di tre cicli preoperatori e tre cicli postoperatori di Epirubicina, Cisplatino e Fluorouracile in infusione continua (ECF). I pazienti sono stati stadiati con TC, Rx torace, ecografia o laparoscopia. L'intervento chirurgico veniva espletato entro le 6 settimane dalla randomizzazione nel gruppo che eseguiva in prima istanza la chirurgia, mentre nell'altro gruppo (chemioterapia perioperatoria) dopo 3-6 settimane dal terzo ciclo di chemioterapia. Inoltre, la procedura chirurgica veniva decisa a discrezione del chirurgo e comprendeva una linfadenectomia D1 o D2. Durante il trattamento sono stati registrati effetti collaterali rilevanti che possono essere distinti in: ematologici (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia) e

non ematologici (nausea, vomito, diarrea, complicanze renali e neurologiche). Non si è osservata una differenza significativa nelle complicanze post-operatorie e nella mortalità a 30 giorni per entrambi i gruppi (46% contro il 45% e il 5,6% rispetto a 5,9%, rispettivamente). La valutazione patologica ha mostrato differenze significative relativamente al downsizing. Infatti, il diametro massimo medio del tumore resecato era più piccolo nel gruppo sottoposto a chemioterapia perioperatoria rispetto al gruppo sottoposto a chirurgia primaria (3cm vs. 5 cm $P < 0,001$); questo risultato è coerente con il restringimento del tumore nel gruppo chemioterapia. Gli autori hanno osservato un miglioramento del parametro T ($p=0.009$) e del coinvolgimento linfonodale (N) ($p=0.01$) nei pazienti sottoposti a chemioterapia. Le resezioni curative R0 sono risultate significativamente aumentate nel gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia pre-operatoria (79% vs 70%), mentre la morbilità e mortalità sono risultate equivalenti nei due gruppi. La tossicità del trattamento è risultata accettabile. Un altro risultato, sicuramente rilevante, è rappresentato dalla quota dei pazienti che è riuscita a completare il trattamento chemioterapico pre-operatorio (80%), mentre solamente il 43% ha completato quello post-operatorio. La mediana di sopravvivenza globale dopo chemioterapia è risultata di 24 contro 20 mesi per la sola chirurgia (HR 0.75 95% IC: 0.60-0.93 $p=0.009$), mentre la percentuale di sopravvivenza a 5 anni è risultata del 36% e 23% rispettivamente. La sopravvivenza libera da progressione è risultata significativamente migliore nel gruppo dei pazienti sottoposti a chemioterapia. In sintesi, i risultati mostrano che la chemioterapia perioperatoria, con un regime di ECF, migliora la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione di malattia tra i pazienti con adenocarcinoma resecabile dello stomaco, esofago inferiore, o giunzione gastroesofagea, rispetto alla sola chirurgia. Questo trattamento deve quindi essere considerato come un'opzione per tali pazienti.

Alcune critiche sono state rivolte allo studio proposto da Cunningham e collaboratori, tra cui l'evidenza che molti pazienti nello studio MAGIC non hanno ricevuto il numero totale di cicli di CT postoperatoria a causa di varie condizioni successive alla procedura chirurgica (decadimento delle condizioni fisiche, complicanze, bassa compliance dei pazienti). Infatti, solo

circa la metà (49,5%) dei pazienti che hanno subito un trattamento preoperatorio ha anche ricevuto tutti i cicli postoperatori previsti. A tale proposito nel 2013 Mirza e collaboratori hanno concluso che i pazienti sottoposti sia trattamento pre- che post-operatorio hanno risultati migliori rispetto ai pazienti trattati solamente con chemioterapia neoadiuvante [43].

Il trattamento perioperatorio è stato supportato nello studio francese FNLCC ACCORD07-FFCD 9703. I dati relativi a questo studio, avviato dalla Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNLCC) e dalla Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD), presentati nel 2007 [44], sono stati pubblicati nel 2011 [45]. Gli autori hanno confermato ancora una volta che il trattamento perioperatorio nel carcinoma gastrico può essere considerato sicuro ed efficace. In questo studio di confronto tra la sola chirurgia ed il trattamento chemioterapico pre-operatorio, sono stati arruolati 224 pazienti affetti da carcinoma della giunzione gastroesofagea o esofago distale nel 75%, mentre il 25% da adenocarcinoma gastrico operabile, con un'età mediana di 61 anni. La somministrazione di 2-3 cicli di chemioterapia comprendente Cisplatino (100 mg/m^2) e Fluorouracile (800 mg/m^2 in infusione continua per 5 giorni), nello schema pre-operatorio, ogni 28 giorni, ha consentito un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale (OS) e libera da malattia (DFS) rispetto alla sola chirurgia, con una OS a 5 anni del 38% per il gruppo trattato con chemioterapia verso il 24% per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in prima istanza, ed una DFS a 5 anni rispettivamente del 34% e del 19% ($p=0.003$). Inoltre, il tasso di resezioni curative R0 è risultato significativamente più alto nel gruppo sottoposto a chemioterapia pre-operatoria (84% vs 73%), mentre tra i due gruppi non si è evidenziata nessuna differenza in termini di risposta patologica sul tumore primitivo (pT) e sui linfonodi (pN).

Lo studio di fase III dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e il Trattamento del Cancro (EORTC) 40954 ha studiato la stessa popolazione di pazienti dello studio MAGIC e FNLCC ACCORD 07-FFCD 9703, ma gli adenocarcinomi dell'esofago distale (AEG I secondo classificazione di Siewert) sono stati esclusi. Purtroppo lo studio è stato interrotto per ragioni economiche dopo aver reclutato solo 144 dei 360 pazienti inizialmente pianificati. Lo schema

chemioterapico adottato era costituito da cisplatino, 5-FU e acido folico (protocollo PLF). La resezione chirurgica è stata eseguita aderendo a rigorosi criteri di qualità, inclusa una linfadenectomia D2. L'analisi dei risultati ha evidenziato un più alto tasso di resezione R0 tra i pazienti trattati con CT neoadiuvante rispetto a quelli sottoposti a chirurgia primaria (81,9% contro il 66,7%; $p = 0,036$). Un significativo beneficio nella sopravvivenza non è stato dimostrato ma un downstaging ed una tendenza verso un aumento dell' OS e della DFS sono stati osservati nel gruppo di pazienti sottoposti a neoadiuvante ($p = 0,113$; $p = 0,065$). Le complicanze postoperatorie ed i decessi erano più comuni tra i pazienti trattati con neoadiuvante CT (27,1% vs 16,2%; $p = 0,09$ e il 4,3% contro 1,5%), ma non hanno mostrato differenze significative. Con solo 67 decessi verificatisi durante il periodo di follow-up non è possibile mostrare alcun beneficio di sopravvivenza per il gruppo della CT (sopravvivenza mediana 64,6 mesi rispetto a 52,5 mesi; $p = 0,466$, al fine di raggiungere una potenza di 80%, 282 decessi sarebbe stato necessario). Il fatto che il dato relativo alla sopravvivenza dei pazienti non abbia raggiunto il livello di significatività a differenza del tasso di resezioni R0 è stato attribuito al basso numero di pazienti arruolati ed all'elevato livello di tecnica chirurgica degli autori [46].

Ronellenfitsch e colleghi hanno eseguito un'interessante meta-analisi che mostra un miglioramento della sopravvivenza a 5 anni del 9% per i pazienti sottoposti a CT perioperatoria. Questo effetto può essere osservato a partire da 18 mesi dopo l'intervento chirurgico ed era osservabile per 10 anni. La probabilità di una resezione R0 nei pazienti trattati con CT perioperatoria era 1,4 volte superiore rispetto ai pazienti non trattati con CT. Inoltre, non sono stati osservati nessun aumento della morbilità e mortalità postoperatoria e della durata della degenza. Sembra esistere un più alto beneficio per la sopravvivenza per i pazienti affetti da tumori della giunzione esofago-gastrica rispetto ad altre localizzazioni tumorali [47].

In tutti questi studi clinici, l'aumento delle resezioni R0 in risposta alla chemioterapia pre-operatoria rappresenta un obiettivo importante, in quanto è l'indicatore prognostico più significativo. Infatti, la resezione R0 si è rilevata l'unica variabile indipendente nel determinare la probabilità di sopravvivenza a lungo termine nel carcinoma gastrico localmente avanzato

[49,50]. La maggior parte dei suddetti studi ha utilizzato lo schema ECF, che rimane lo standard nel trattamento pre-operatorio [51,52]. Con l'introduzione nella pratica clinica di altri farmaci citotossici, quali il Docetaxel, approvato per il trattamento del carcinoma gastrico in fase avanzata, sono stati inseriti nuovi schemi terapeutici come il DCF (Docetaxel 75 mg/m² giorno 1, Cisplatino 75 mg/m² giorno 1 e Fluorouracile 300 mg/m² al giorno per 1-14 giorni), che mostra una mediana di risposta più breve rispetto all'ECF (1.6 vs 3 mesi). Questo risultato suggerisce che questo schema potrebbe rappresentare una valida opzione terapeutica nel setting neoadiuvante con una rapida riduzione del tumore. Esistono ancora pochi dati in letteratura per rispondere a tale quesito, ed ulteriori studi sono auspicabili per determinare quale sia il miglior schema terapeutico.

Sulla base dei risultati dello studio tedesco POET, la maggior parte delle linee guida europee considerano la chemio-radio-terapia (CRT) neoadiuvante o perioperatoria un'alternativa alla CT negli adenocarcinomi del EGJ [54-57]. Questo studio ha confrontato la CT neoadiuvante con la CRT neoadiuvante in pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione esofago-gastrica (EGJ). I pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato della giunzione gastro-esofagea AEG I-III sono stati assegnati in modo casuale a due cicli di PLF (cisplatino, 5-FU, FA) seguito da 3 settimane di CRT combinata (30 Gy, 2 Gy per frazione, cinque frazioni a settimana, cisplatino / etoposide) seguita da un intervento chirurgico oppure a 2,5 cicli di PLF seguiti solo da un intervento chirurgico. Il processo è stato chiuso in anticipo per ragioni economiche. Nel gruppo sottoposto a CRT si è registrato una maggiore mortalità rispetto al gruppo sottoposto a CT (10,2% contro 3,8%); questa differenza, tuttavia, ancora non è stata significativa (p = 0,26). Anche se la significatività statistica non è stata raggiunta, i risultati indicano un vantaggio di sopravvivenza per CRT preoperatoria, rispetto alla CT preoperatoria nei pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea [48].

Lo studio CROSS ha considerato il ruolo della CRT neoadiuvante nel trattamento del cancro esofageo e nel cancro dell'EGJ in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, di fase III [58]. I pazienti con tumori resecabili (T1N1 o T2-3N0-1, M0) sono stati avviati secondo una

procedura randomizzata alla CRT (carboplatino, paclitaxel, 41.4 Gy in 23 frazioni, 5 giorni alla settimana), seguita da un intervento chirurgico o alla chirurgia in prima istanza. Il tasso di resezione R0 nel gruppo CRT era significativamente più alta rispetto al gruppo della sola chirurgia (92% contro 69%, $p < 0.001$). Una risposta patologica completa è stata osservata nel 23% dei pazienti con adenocarcinoma e il 49% dei pazienti con carcinoma a cellule squamose (SCC). OS mediana è stata significativamente migliore dopo CRT + chirurgia rispetto al gruppo della chirurgia (49,9 vs 24,0 mesi; $p = 0,003$), mentre le complicanze post-operatorie e la mortalità perioperatoria (4% in entrambi) erano paragonabili in entrambi i gruppi. Anche se il beneficio della CRT neoadiuvante sulla sopravvivenza è stato presente in tutti i sottogruppi analizzati, è stato più pronunciato nel sottogruppo di pazienti con SCC. Sulla base dei risultati di questo studio, la CRT preoperatoria è ora indicata come l'approccio terapeutico da preferire per l'adenocarcinoma localizzato dell'EGJ negli Stati Uniti, mentre la CT è considerata un'opzione alternativa ma meno preferita (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf) [1].

8. *La nostra esperienza*

Dal 01/2010 al 06/2014, presso l'area funzionale di Chirurgia Generale ad indirizzo addominale (direttore Prof. Andrea Renda), sono stati reclutati 24 pz affetti da adenocarcinoma gastrico localmente avanzato - 13 di sesso maschile e 11 di sesso femminile con un'età media di 68,3 anni (43-84aa) - secondo i seguenti criteri di selezione:

1. Criteri d'inclusione: adenocarcinoma staging IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC
2. Criteri di esclusione: staging I, IV, no adenocarcinoma

Tutti i pz sono stati sottoposti a trattamento chirurgico ed in 2 casi si è fatto ricorso anche alla

terapia neoadiuvante.

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

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

Nel 60% dei casi è stata eseguita una gastrectomia totale con ricostruzione esofago-digiunale con ansa ad Ω e nei restanti una gastrectomia subtotale con ricostruzione gastro-digiunale. In tutti i casi è stata fatta una linfectomia D1 o D2, eseguita in considerazione dell'estensione dell'invasione linfonodale: in 5 casi una D1, nei restanti una D2. Il numero medio di linfonodi asportati è stato di 25,5, la durata media dell'intervento è stata di 220'. Non vi è stato alcun decesso intraoperatorio; la degenza media post operatoria è stata di 11 giorni. In tutti i pz è stato posizionato un SNG e un accesso venoso centrale per NPT. 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[®]). In un caso si è evidenziato leakage anastomotico; tale complicanza è stata gestita mediante relaparotomia in IX giornata osservando, tuttavia l'exitus in XV giornata postoperatoria. Altre complicanze osservate sono state le seguenti: raccolta peritoneale (4 casi), infezione di parete (2 casi), infezioni respiratorie (2 casi).

La stadiazione TNM osservata nei nostri casi è la seguente: T2 (20%), T3 (40%), T4 (40%), N0 (20%), N1 (10%), N2 (50%), N3 (20%). Per tutti i pz è stato eseguito un follow-up minimo di 12 mesi. Tutti i pz T3-T4 sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante con regime terapeutico FOLFOX. L'aspetto macroscopico era vegetante nel 14 % dei casi, ulcerato nel 60%, infiltrante nel 26%.

Due pazienti affetti da cancro gastrico localmente avanzato sono stati sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, in altri due casi i pazienti hanno rifiutato di sottoporsi a trattamento

chemioterapico preoperatorio decidendo per il trattamento chirurgico immediato; per tutti i restanti pazienti si è deciso per il solo intervento chirurgico causa significative comorbidità che controindicavano la terapia antitumorale preoperatoria.

Il primo è stato trattato con schema terapeutico FOLFOX 4 mod. con somministrazione ogni 21 gg. In tale caso si è osservata progressione di malattia che ha reso impossibile il trattamento chirurgico radicale (R0) avviando il pz a trattamento palliativo.

Il secondo paziente è stato sottoposto a schema terapeutico di 4 cicli di DCF (DOCETAXEL 75 mg/m² iv, CISPLATINUM 50 mg/m² iv, 5-FU 500 mg/m² iv). Il pz ha portato a termine tutti i cicli terapeutici che sono stati ben tollerati. È stata eseguita una ristadiatura al termine della chemioterapia mediante EGDS, TAC, eco-endoscopia dalla quale non si è osservata né progressione di malattia né “downstaging”. Il pz è stato sottoposto a gastrectomia totale con linfadenectomia D2. La resezione è risultata R0 con il seguente referto istopatologico: adenocarcinoma pT3G1N1. Sono stati isolati 35 linfonodi. Non si sono osservate complicanze durante la degenza p.o.. Il pz è stato avviato a terapia adiuvante per una durata di 3 mesi. È stato eseguito un primo follow-up a 6 mesi con esecuzione di TAC total body che non ha evidenziato ripresa di malattia. A distanza di 12 mesi in corso di ulteriore follow-up si osserva ripresa di malattia a livello peritoneale. Il pz giunge ad exitus circa 14 mesi dopo il trattamento chirurgico. (Tab.1)

Il follow up a 12 mesi dei pz sottoposti al solo trattamento chirurgico ha dato i seguenti risultati: 13 pazienti sopravvissuti (OS: 59%) di cui 7 con recidive e 6 liberi da malattia (DFS: 27%); 2 pz sono deceduti per comorbidità, 1 per complicanze post-operatorie e 6 per recidive locali. (Tab.2)

9. 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 il cancro gastrico.

La chemioterapia neoadiuvante si propone lo scopo di aumentare il tasso di resezioni R0 mediante downsizing e downstaging, e di ridurre le recidive locali.

Esistono tuttavia dei punti controversi. Infatti la chemioterapia neoadiuvante può ritardare il trattamento chirurgico con rischio di progressione di malattia nei casi di mancata risposta al trattamento, e all'esposizione della tossicità legata ai farmaci. Inoltre non vi è unanime accordo su quale sia il migliore schema terapeutico. Infine, non è ancora chiaro quale sia il ruolo preciso svolto dalle singole componenti pre- e post-operatorie del trattamento perioperatorio negli effetti benefici sulla sopravvivenza descritti in alcuni studi. Alcuni studi sono in corso per approfondire tale questione ed ulteriori sono da auspicare.

Un approccio multidisciplinare (chirurgo-oncologo-endoscopista-anatomopatologo) rappresenta il gold-standard del trattamento del cancro gastrico localmente avanzato.

Concludendo ci sentiamo di incoraggiare la ricerca di nuovi schemi terapeutici sottolineando la necessità di un'attenta selezione dei paziente candidabili a chemioterapia neoadiuvante.

11. Bibliografia

1. Schirren et al. "Adjuvant and/or neoadjuvant therapy for gastric cancer? A perspective review" - *Ther Adv Med Oncol.*, 2015 Jan;
2. P. Del Rio et al. - *Ann. Ital. Chir.*, 2013 *Advanced stage gastric cancer and neoadjuvant chemotherapy. Our experience in surgical respectability.*
3. Sabino De Placido et al. *Core Curriculum, oncologia medica*
4. *Helicobacter and cancer collaborative group, 2001*
5. Paletto AE. *Trattato di tecnica chirurgica. Vol 2, UTET*
6. 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*
7. 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*
8. 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*
9. Moreno Gonzales E, Arias Diaz J, Gutierrez Gomez M, KempinKalleia J, Hidalgo Pascal M, JoverNavalon JM, Mansilla Molina D. *Lymphaticdissemination of gastriccancer, therapeuticimplications. Hepatogastroenterology; 36: 66-70, 1989*
10. Borchard F. *Classification of gastric carcinoma. Hepato-Gastroenterology; 37: 223-232, 1990*
11. Robbins J, Cotran D. *Le basi patologiche delle malattie. Piccin Ed.*
12. Okamura K, Tsujitani S, Konirenaga D, et al. *Lymphadenctomy for cure in patients with early gastric cancer and lymphonode metastasis. Am J Surg; 155: 476-480, 1988*
13. 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*
14. 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*
15. Japanese Gastric Cancer Association. *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). GastricCancer 2011; 14: 113-123.*
16. ESMO clinical recommendations 2007.
17. 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*
18. Bresadola F, Soro P, Uzzau A, Muretto 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*

19. Carboni M., Guadagni S, Catatci M. *Il chirurgo e il carcinoma dello stomaco. Chirurgia; 4: 29-33, 1991*
20. 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. Chirurgia; vol 3, 12: 617-623, 1990*
21. Paletto AE. *Trattato di tecnica chirurgica. Vol 2, UTET*
22. British Stomach Cancer Group. *Resection line disease in stomach cancer. Br. Med J; 289: 601-603, 1984*
23. Papachristou DN, Fortenr JC. *Local recurrence of gastric adenocarcinoma after gastrectomy. J SurgOncol; 18: 47-53, 1981*
24. Zappa A, Sorisio V, De Filippi L, Tomasetti S, Sacchetto G. *Le resezioni gastriche palliative. Minerva Chirurgica; 45: 631-634, 1990*
25. 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.*
26. Yoon Young Choi, JiYeong An, Hyung-II Kim, Jae-Ho Cheong, Woo Jin Hyung and Sung Hoon Noh. *Currentpractice of gastriccancer treatment. ChineseMedical Journal 2014;127 (3).*
27. 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.*
28. 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.*
29. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Reynolds JC. *Gastric stump cancer: what is the risk? DigDis 1998; 16: 159-168.*
30. 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.*
31. Sasako M. *Complications after surgical treatment of gastric cancer. In Post-operative Complications. KancharaShuppan: Tokyo; 1990: 39-53.*
32. 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*
33. Crew KD, Neugut AI. *Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterology 2006; 12:354-362*
34. Roth AD. *Curative treatment of gastric cancer: towards a multidisciplinary approach? Crit Rev Oncol Hematol 2003; 46:59-100*
35. 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
36. Fujimoto S et al. A study of survival in patients with stomach cancer treated by a combination of preoperative intra-arterial infusion therapy and surgery. *Cancer*. 1976 Apr;
 37. Wilke H et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1989 Sep;
 38. 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
 39. 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
 40. 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.
 41. 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.
 42. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langlely 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
 43. Mirza et al. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas. *Int J Surg Oncol*. 2013
 44. 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
 45. 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
 46. 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

47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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>
54. Moehler et al. German S3-guideline “diagnosis and treatment of esophagogastric cancer”. *Z Gastroenterol* 2011
55. 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
56. 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
57. Rivera et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric adenocarcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2012
58. Van Hagen et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012
59. 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.

12. ICONOGRAFIA

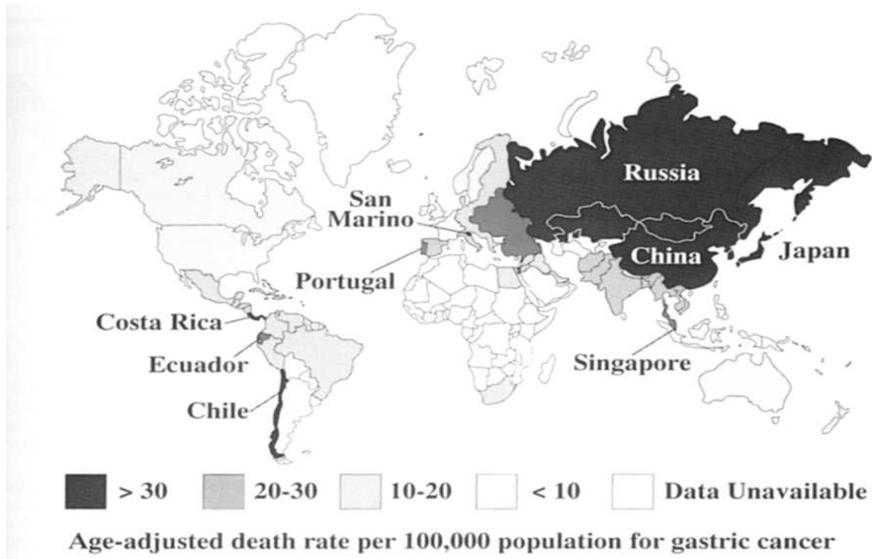


Figura 1

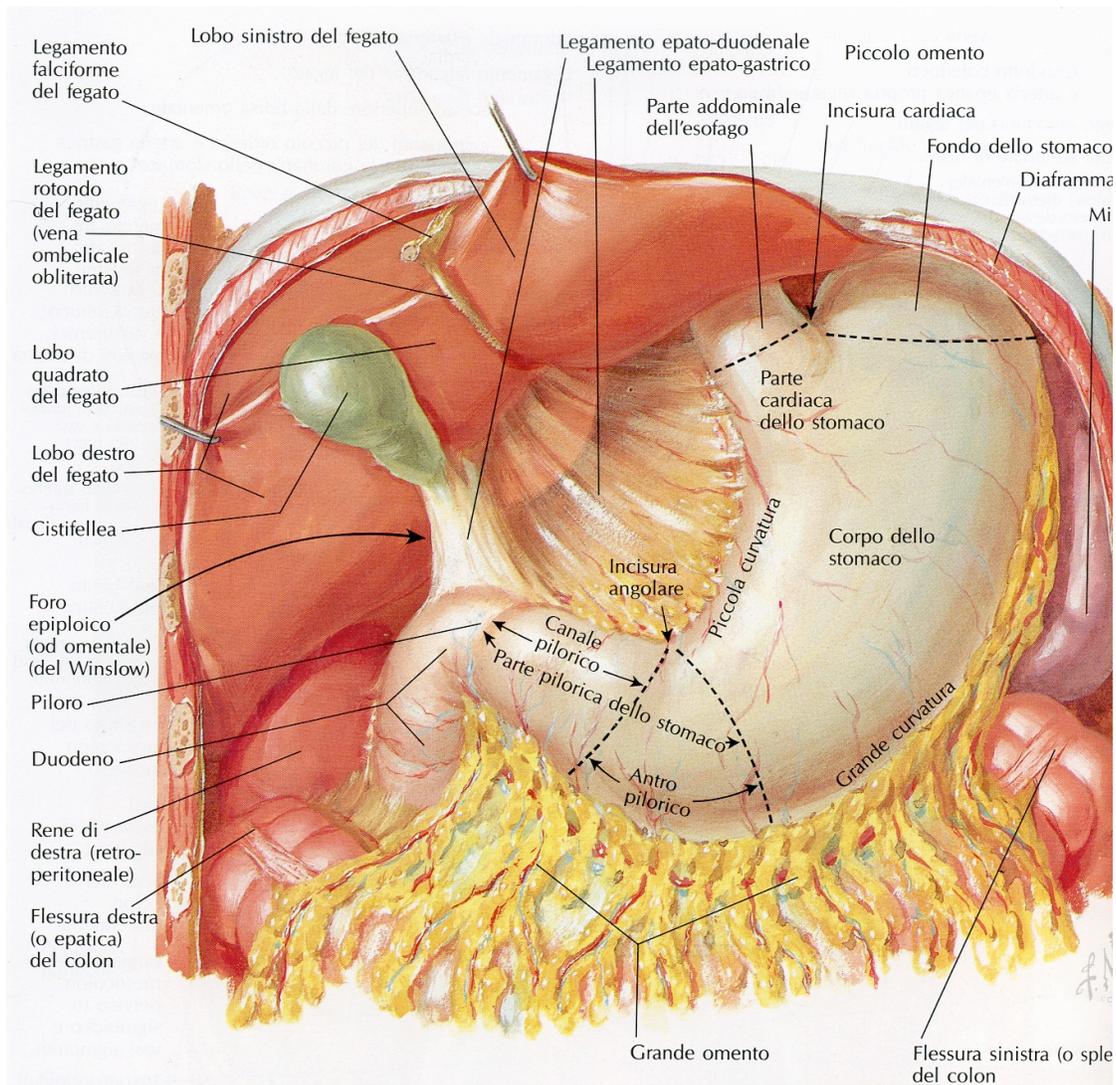


Figura 2 (Tratto da "Atlante di Anatomia Umana" di F.H. Netter.)

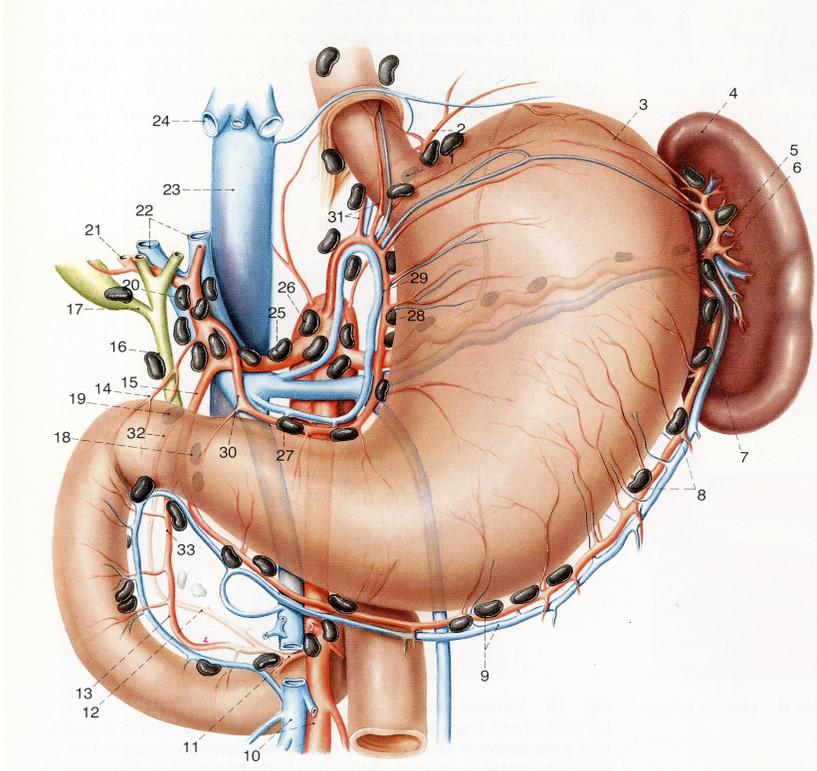


Figura 4 (Tratto da “Atlante di Anatomia Umana” di F.H. Netter.)

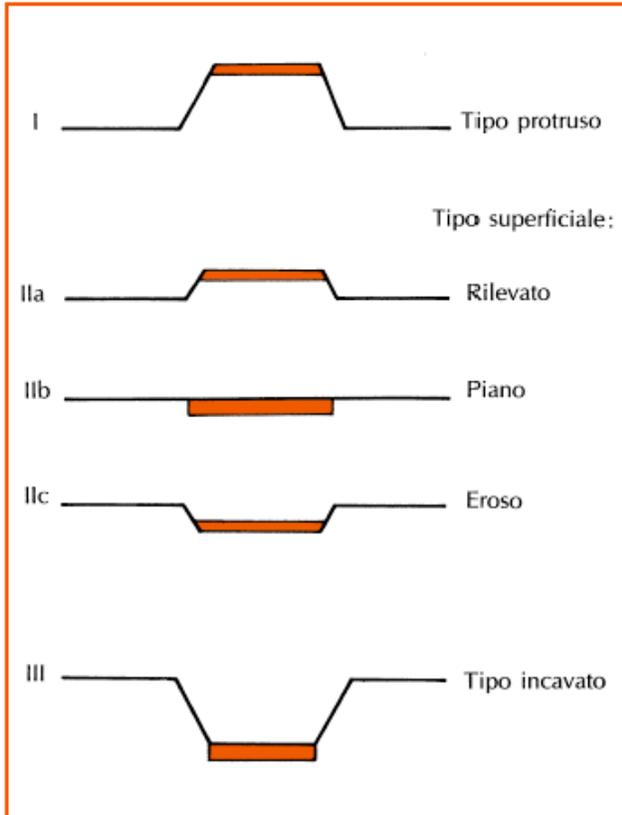


Fig. 8.33. *Classificazione dell' Early Gastric Cancer (EGC), secondo la JSGE (1962).*

Figura 5 (Tratto da Testo: R. Dionigi – Chirurgia)

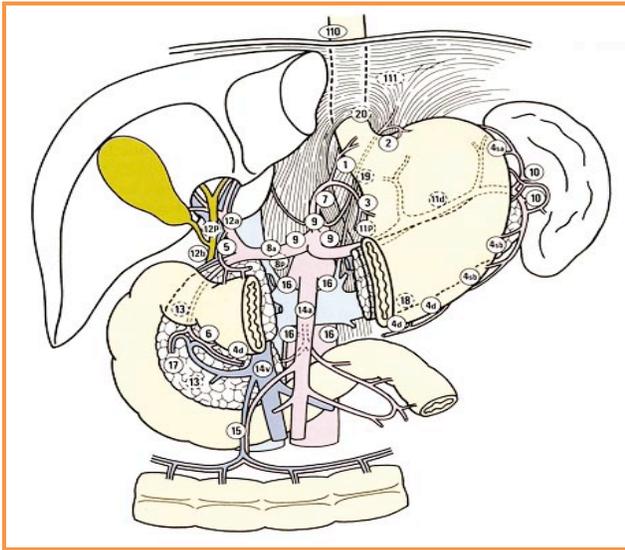


Figura 6

Tabelle:

Sesso	età	diagnosi	stadio	Risposta alla chemioterapia neoadiuvante	intervento	Follow up 6mesi	Follow up 12 mesi
M	78	Adenocarcinoma cardias	T3 N1	No downstaging No progressione malattia	Gastrectomia totale	No recidiva	Recidiva
M	73	Adenocarcinoma corpo	T3 N3	Progressione di malattia	Gastrectomia sub-totale	Exitus	

TAB1. (Pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante)

Sesso	Età media	diagnosi	Stadio	intervento	Follow up 12 mesi
11M 11F	68.3 (43-84aa)	Adenocarcinoma	10% IIA 30% IIB 45% IIIA 10% IIIB 5% IIIC	13 gastrectomie totali 9 gastrectomie subtotali	6 deceduti per recidiva locale 2 deceduti per comorbidità 1 deceduto per complicanze p.o. 6 DFS 7 vivi con recidiva

TAB 2. (Pazienti trattati con la sola chirurgia.)