

La linfadenectomia estesa nel trattamento del cancro gastrico



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 299-303

Francesco Milone*, Giuseppe Salvatore*, Ciro De Martino*, Marco Milone*,
Luigi Sossio Pezzullo**, Martina Pezzullo**

*Università degli Studi di Napoli "Federico II", Dipartimento di Scienze Chirurgiche Ortopediche Traumatologiche ed Emergenze, Area Funzionale di Chirurgia Generale, Napoli

**ASL BN1, P.O. "Maria delle Grazie", U.O. di Chirurgia Generale, Benevento

The extended lymphadenectomy in the treatment of gastric cancer

INTRODUCTION: *The only potentially curative modality of localized gastric cancer is surgery. However there is area of disagreement among surgeons with respect to the appropriate extent of lymphadenectomy.*

Methods: *The retrospective study of a personal experience on 155 patients with gastric cancer; the patients were divided in two groups with respect to the extent of lymphadenectomy.*

RESULTS: *The results of this study highlight the more effectiveness of D2 resection compared with D1 resection with respect to 5th years survival.*

DISCUSSION: *The goal of treatment is to reduce the risk of recurrent disease. There is considerable debate as to whether the routine use of an extensive en-bloc resection of second echelon lymph nodes (D-2 resection) is superior to a more limited lymphadenectomy of the perigastric lymph nodes (D-1 resection). Therefore the survival benefit of D2 dissection appears to be limited to N2 disease.*

CONCLUSION: *Since nodal status prediction before or during surgery is inaccurate, all patients with curable disease, including those with N0 or N1 disease, should undergo extensive node dissection.*

KEY WORDS: Extended lymphadenectomy, Gastric cancer

Introduzione

La resezione chirurgica è l'unica modalità di trattamento che offre la possibilità di guarigione per i pazienti con carcinoma dello stomaco: tuttavia l'estensione della resezione necessaria per interventi potenzialmente radicali è controversa.

Negli Stati Uniti, lo stadio avanzato della malattia al momento della diagnosi preclude interventi radicali in percentuali fino al 70% dei pazienti. Numerose decadi fa, negli Stati Uniti e in altre nazioni occidentali si era diffusa la tendenza ad eseguire la gastrectomia totale con dissezione radicale dei linfonodi, in tutti i pazienti portatori di cancro gastrico. Studi successivi hanno dimostrato che questi interventi radicali erano gravati da una morbilità e mortalità significativamente più alte e le sopravvivenze a cinque anni non erano migliori di quelle ottenute con resezioni meno estese. Queste osserva-

zioni hanno indotto il convincimento che l'esecuzione di routine della gastrectomia totale con dissezione radicale dei linfonodi, è pericolosa e non necessaria: l'intervento chirurgico di scelta è diventato quindi la resezione gastrica comprendente la neoplasia, con ampi margini liberi, e i linfatici della regione, senza resezioni estese agli organi adiacenti o ampie dissezione linfonodali profilattiche (linfadenectomia D1).

In contrasto, in Giappone, a partire dagli anni '60 sono state costantemente riportate morbilità e mortalità operatorie estremamente basse per resezioni radicali estese e dissezione linfonodale in blocco, standardizzata, di routine (linfadenectomia D2). Le gastrectomie subtotali e totali più aggressive praticate in Giappone, cominciano con il distacco del grande omento dal colon trasverso e dal duodeno, e resezione del foglietto anteriore del mesocolon trasverso. L'arteria gastroepiploica destra è legata a livello del margine inferiore del pancreas, con resezione dei linfonodi lungo la vena mesenterica superiore. Si apre la capsula del pancreas, si rimuove il foglietto anteriore fino all'arteria epatica comune e si prepara l'arteria gastroduodenale fino all'origine dell'arteria gastroepiploica. Il piccolo omento è staccato dal margine inferiore del fega-

Pervenuto in Redazione Maggio 2005. Accettato per la pubblicazione Marzo 2006.

Per la corrispondenza: Dr. Francesco Milone, Via Raffaello 15, 80129 Napoli.

to verso l'alto fino allo iato esofageo e verso il basso fino a comprendere il foglietto anteriore del legamento epaoduodenale, dove si legano i vasi gastrici. Questo consente la resezione dei linfonodi associati. Si seziona il legamento cardioesofageo, per consentire la dissezione dei linfonodi paracardiali destri e sinistri e la pulizia di quanto resta della piccola curvatura. I linfonodi lungo l'arteria splenica sono asportati insieme al tessuto adiposo circostante. Per i tumori primitivi del corpo e del fondo viene in genere praticata la splenectomia e la pancreasectomia distale, per assicurare l'allontanamento dei linfonodi dell'arteria splenica e dell'ilo. Si pratica una resezione linfonodale profilattica (rimozione di un livello di linfonodi oltre l'ultimo interessato). Qualunque organo adiacente direttamente invaso dal tumore, è incluso nella resezione.

La significativa differenza nei risultati riportati dai giapponesi e dagli occidentali è giustificabile sulla base di numerosi fattori: essi comprendono la diagnosi fatta in uno stadio più precoce attraverso lo screening di massa, l'uso di sistemi di stadiazione differenti, che non sono direttamente comparabili e la natura retrospettiva degli studi giapponesi. Inoltre, la maggiore frequenza della chirurgia gastrica in Giappone può rendere i chirurghi giapponesi più allenati alla resezione gastrica con estesa linfadenectomia e la struttura corporea del paziente giapponese, tipicamente magro, può contribuire alla minore morbilità e mortalità operatoria osservate in quella nazione.

La continua evoluzione delle tecniche, grazie anche agli strumenti sempre più moderni che la tecnologia mette a disposizione del chirurgo, ha determinato, nel tempo, una progressiva riduzione della morbilità e mortalità legate agli interventi più complessi come la gastrectomia con linfadenectomia D2: questo ha portato, anche nei Paesi occidentali, ad una rivalutazione del gold standard nel trattamento del cancro gastrico. Gli Autori riportano la loro esperienza nella terapia chirurgica del carcinoma dello stomaco, attraverso uno studio retrospettivo caso-controllo, finalizzato a dimostrare la maggiore efficacia, in termini di sopravvivenza libera da malattia e di morbilità perioperatoria, di una linfadenectomia estesa D2 rispetto ad un approccio più conservativo.

Materiali e metodi

Lo studio retrospettivo è stato condotto presso l'Area Funzionale di Chirurgia Generale del Dipartimento di Scienze Chirurgiche Ortopediche Traumatologiche ed Emergenze dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II" in collaborazione con l'Unità Operativa di Chirurgia Generale del Presidio Ospedaliero "Maria delle Grazie" dell'A.S.L. BN 1.

Presso queste due strutture, dal Settembre 1990 al Gennaio 2000 sono stati trattati chirurgicamente 553 pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico. È stato sele-

zionato, da questa popolazione, un campione di 155 pazienti con le seguenti caratteristiche:

- Età compresa tra 40 e 60 anni
 - Rischio anestesilogico: ASA I e ASA II
 - Assenza di metastasi alla stadiazione preoperatoria
- Assenza di interessamento della sierosa alla stadiazione postoperatoria (pT1-2).

Dei 155 pazienti operati, 105 (67.7%) maschi e 50 (32.3%) femmine, di età media 51 anni (range 40-60), 52 (33.5%) erano affetti da carcinoma del fondo gastrico, 28 (18.1%) del corpo, 46 (29.7%) dell'antro e in 29 (18.7%) pazienti era coinvolto più di un segmento gastrico. Sono stati eseguiti 70 (45.1%) interventi di gastrectomia totale e 85 (54.9%) interventi di gastrectomia subtotale o parziale. *Dei 70 pazienti sottoposti a gastrectomia totale, 52 erano affetti da carcinoma del fondo, 8 da carcinoma del corpo e in 10 casi era coinvolto più di un segmento gastrico; degli 85 pazienti sottoposti a gastrectomia parziale, invece, 20 erano affetti da neoplasia del corpo, 46 dell'antro ed in 19 pazienti era coinvolto più di un segmento.*

Il campione è stato suddiviso in due gruppi in base alla estensione della linfadenectomia: 99 (63.9%) pazienti sono stati sottoposti a resezione linfatica limitata D1 e 56 (36.1%) hanno subito una resezione linfatica estesa D2. Dei 99 pazienti sottoposti a linfadenectomia D1, 34 erano affetti da neoplasia del fondo, 17 del corpo, 32 dell'antro ed in 16 pazienti era coinvolto più di un segmento gastrico; dei 56 pazienti sottoposti a linfadenectomia D2, invece, 18 erano affetti da carcinoma del fondo, 11 del corpo, 14 dell'antro e 13 pazienti presentavano il coinvolgimento di più segmenti.

Gli interventi chirurgici sono stati eseguiti da due operatori differenti (F.M. e L.S.P.) con le loro equipe, provenienti dalle due strutture proponenti lo studio: non sono state osservate, tra i due gruppi, differenze statisticamente significative per quanto attiene lo stadio dei pazienti operati e la tecnica chirurgica utilizzata.

Tutti i pazienti hanno effettuato chemioterapia adiuvante. Le caratteristiche della popolazione sono riportate in Tabella I.

Dei due gruppi sono state valutate le complicanze perioperatorie e la sopravvivenza a 5 anni libera da malattia. Dall'esame istologico dei campioni operatori, è stato valutato il numero totale dei linfonodi resecati e la positività per metastasi linfonodali.

Le analisi statistiche sono state condotte mediante test di Student e test del Chi-quadrato. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

Risultati

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda età, sesso, localizzazione del tumore, infiltrazione della parete gastrica.

TABELLA I - *Materiale e metodo.*

Totale pazienti	155	
Età (anni)	51	(range 40-60)
Sesso		
Maschi	106	(68.4%)
Femmine	49	(31.6%)
Localizzazione		
Fondo	52	(33.5%)
Corpo	28	(18.1%)
Antro	46	(29.7%)
Più segmenti	29	(18.7%)
Gastrectomia		
Totale o allargata	70	(45.1%)
Subtotale o parziale	85	(54.9%)
Linfoadenectomia		
Limitata D1	99	(63.9%)
Estesa D2	56	(36.1%)

Nel gruppo sottoposto a linfoadenectomia D1, si sono verificati 12 (12.1%) casi di complicanze postoperatorie (3 casi di infezione, 2 di emorragia, 4 fistole anastomotiche, 3 ascessi sotto-epatici) mentre nel gruppo sottoposto a linfoadenectomia D2 sono state osservate complicanze in 8 (14.3%) pazienti (1 caso di infezione, 2

di emorragia, 2 deiscenze anastomotiche, 3 raccolte sotto-epatiche). La differenza di morbilità postoperatoria non è risultata statisticamente significativa ($p=0.439$).

Dai campioni operatori dei pazienti sottoposti a linfoadenectomia estesa, sono stati isolati in media 28 linfonodi (range 21-35), mentre dai campioni dei pazienti sottoposti a linfoadenectomia D1 sono stati isolati in media 11 linfonodi (range 8-17). Nei campioni positivi per metastasi N1, il numero medio dei linfonodi coinvolti era di 4 (range 2-6); nei campioni positivi per metastasi N2, il numero medio dei linfonodi coinvolti era 11 (range 9-14).

Dei 99 pazienti sottoposti a linfoadenectomia D1, 71 (71,7%) presentavano positività per metastasi dei linfonodi N1; dei 56 pazienti sottoposti a linfoadenectomia D2, 47 (83,9%) presentavano positività per le stazioni linfonodali N1 e 41 (73,2%) per le stazioni N2. La differenza tra la frequenza di positività N1 tra i pazienti sottoposti a linfoadenectomia D1 e D2 non è statisticamente significativa ($p = 0,087$).

A 5 anni dall'intervento chirurgico sono risultati liberi da recidiva 30 (30.3%) pazienti sottoposti a linfoadenectomia D1, contro 26 (46.4%) sottoposti a linfoadenectomia estesa. La differenza tra i due tassi di sopravvivenza libera da malattia è risultata statisticamente significativa ($p = 0.034$).

Le caratteristiche dei due gruppi sono riportate in Tabella II.

TABELLA II - *Caratteristiche dei gruppi e risultati.*

	Gruppo D1	Gruppo D2	Significatività (p)
TOTALE	99 (63.9%)	56 (36.1%)	
ETÀ (ANNI)	50	52	0.342
SESSO			
Maschi	65 (65.7%)	41 (73.2.7%)	0.331
Femmine	34 (34.3%)	15 (26.8%)	
LOCALIZZAZIONE			
Fondo	34 (34.3%)	18 (32.1%)	0.622
Corpo	17 (17.2%)	11 (19.6%)	
Antro	32 (32.3%)	14 (25.0%)	
Più segmenti	16 (16.2%)	13 (23.2%)	
ESAME ISTOLOGICO			
pT1	40 (40.4%)	14 (25.0%)	0.079
pT2	59 (59.6%)	42 (75.0%)	
Positività N1	71 (71,7%)	47 (83,9%)	0.087
Positività N2	?	41 (73.2%)	
COMPLICANZE	12 (12.1%)	8 (14.3%)	0.439
SOPRAVV. A 5 AA.	30 (30.3%)	26 (46.4%)	0.034

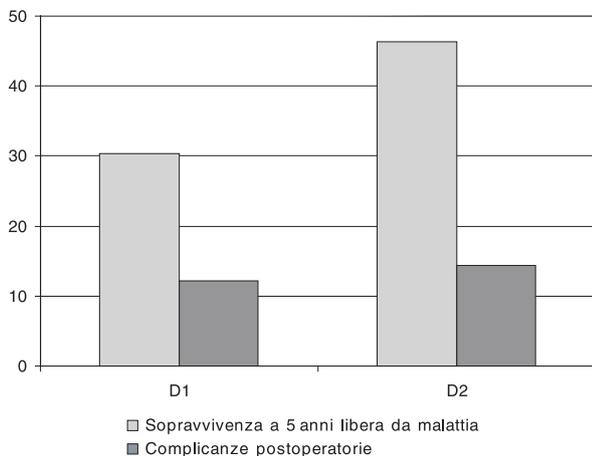


Fig. 1: Risultati e complicanze.

Discussione

Nelle decadi passate la sopravvivenza dei pazienti con adenocarcinoma gastrico negli Stati Uniti era davvero bassa. Per lungo tempo il trattamento radicale del cancro gastrico è consistito in una gastrectomia associata ad una linfadenectomia limitata D1^{1,2}. La limitazione del trattamento chirurgico è un grave problema nella terapia risolutiva del cancro gastrico e potrebbe essere esemplificato dal tasso di sopravvivenza a 5 anni del solo 23% negli Stati Uniti^{1,3} e dal corrispondente tasso in Giappone, dove viene praticata di routine una linfadenectomia estesa D2, di oltre il 50%^{4,5}. La linfadenectomia limitata, specialmente negli stadi avanzati, come è stato dimostrato recentemente², potrebbe essere associata ad un più alto tasso di recidive⁶, con insorgenza di recidive locali nel 29% e regionali nel 72% dei casi. Sulla base di queste considerazioni, e sulla base delle credibili evidenze circa la sicurezza e l'efficacia della linfadenectomia D2⁷⁻¹⁰, è stata notevolmente valutata nei criteri di radicalità chirurgica la necessità di praticare una resezione linfatica estesa D2. Il nostro studio conferma la sicurezza e l'efficacia della linfadenectomia D2, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni libera da recidive decisamente favorevole rispetto alla resezione linfatica D1 (46.4% contro 30.3%, $p = 0.034$) e un tasso di complicanze fondamentalmente equivalente nelle due tecniche chirurgiche (14.3 contro 12.1, $p = 0.439$).

D'altra parte gli effettivi benefici di una resezione D2 sembrano essere limitati a pazienti con interessamento neoplastico delle stazioni linfonodali di secondo livello N2, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni, in questo gruppo di pazienti, del 20% se sottoposti a linfadenectomia estesa D2 e azzerato se trattati con resezione linfatica limitata D1¹¹.

Tuttavia, purtroppo, la stadiazione linfatica preoperatoria e intraoperatoria è inaccurata, essendo la maggior parte dei linfonodi interessati del diametro di 3-7 mm e quin-

di non identificabili neanche con le moderne sofisticate tecniche diagnostiche^{12,13}. Infatti, con una resezione linfatica maggiormente estesa la stadiazione risulta essere più accurata¹⁴. Il nostro studio conferma la sottostadiazione clinica dell'interessamento linfonodale con positività istologica per micrometastasi dei linfonodi N2: tutti i pazienti operati, e fra questi i 41 (73.1%) sottoposti a linfadenectomia D2 e risultati positivi per metastasi linfonodali, erano stati valutati negativi per coinvolgimento linfonodale dalle indagini di imaging preoperatorio.

Conclusioni

Gli obiettivi del trattamento multidisciplinare dell'adenocarcinoma gastrico sono la riduzione del tasso di recidive e l'aumento della sopravvivenza. Nell'attesa che ulteriori sviluppi delle tecniche di biologia molecolare¹⁵ e di biopsia dei linfonodi sentinella¹⁶ permettano una accurata diagnosi "pre-istologica" dell'interessamento linfonodale, risulta da preferirsi un approccio chirurgico esteso in tutti i pazienti eleggibili ad un intervento radicale, indipendentemente dall'interessamento linfonodale valutato all'imaging preoperatorio. La linfadenectomia D2 risulta, infatti, effettivamente vantaggiosa nella riduzione delle recidive e della mortalità, in particolare nell'ampio gruppo di pazienti pN2 che non può essere identificato preoperatoriamente.

Riassunto

La resezione chirurgica è l'unica modalità di trattamento che offre la possibilità di guarigione per i pazienti con carcinoma dello stomaco. Tuttavia l'estensione della resezione linfatica necessaria è ancora controversa.

L'obiettivo primario è la riduzione delle recidive neoplastiche. Esiste un'attendibile scuola di pensiero sulla superiorità della resezione linfatica estesa (D2) rispetto ad una resezione linfatica limitata (D1). Tuttavia il reale beneficio di una resezione D2 è esclusivamente appannaggio dei pazienti con coinvolgimento neoplastico delle stazioni linfonodali di secondo livello (N2).

Poiché la stadiazione linfonodale pre e peri operatoria non può dare certezze assolute, risulta utile effettuare una resezione linfatica estesa (D2) in tutti i tumori potenzialmente resecabili (N0, N1 o N2).

Bibliografia

- Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR: *The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy; fifth edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis*. Cancer, 2000; 88:921-93.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al: *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. N Engl J Med, 2001; 345:725-30.

- 3) Jemal A, Ram RC, Murray T, et al: *Statistics, 2004*. CA Cancer J Clin, 2004; 54:8-29.
- 4) Fujii M, Sasaki J, Nakajima T: *State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71st Japanese gastric cancer congress*. Gastric Cancer, 1999; 2:151-57.
- 5) Sasako M: *Principles of surgical treatment of curable gastric cancer*. J Clin Oncol, 2003; 21:274S-5S.
- 6) Roukos DH: *Current Status and future perspectives in gastric cancer management*. Cancer Treat Rev, 2000; 26:243-55.
- 7) Degiuli M, Sasako M, Garino M, et al: *Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer, preliminary results of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised clinical trial*. Available at: <http://www.gastriccancer.org/newsite/5igcc/acts.asp>; accessible March 21, 2004. In: Program and abstracts of the 5th IGCC. Rome, May 4-7, 2003.
- 8) Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al: *Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil and cytosine arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1*. J Clin Oncol, 2003; 21:2282-287.
- 9) Peeters KCMJ, van de Velde CJH: *Improving treatment outcome for gastric cancer: the role of surgery and adjuvant therapy*. J Clin Oncol, 2003; 21(23 suppl):272s-3s.
- 10) Hargrindk HH, van-de Velde CJ: *Final results of the Dutch D1 versus D2 gastric cancer trial (abstract 68)*. In: *Proceedings of the 5th International Gastric Cancer Congress*, 2003.
- 11) Roukos DH, Lorenz M, Encke A: *Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in western patients with gastric cancer based on a new concept: a prospective long-term follow-up study*. Surgery, 1998; 123:573-78.
- 12) Siewert JR, Boettcher K, Stein HJ, et al: *Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric Cancer Study*. Ann Surg, 1998; 228:449-61.
- 13) Roukos DH, Kappas AM: *Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer (editorial)*. J Surg Oncol, 2002; 81:59-62.
- 14) Roukos DH: *Extended lymphadenectomy in gastric cancer: when, for whom and why*. Ann R Coll Surg Engl, 1998; 80:16-24.
- 15) Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C, et al: *Genomic profiling of gastric cancer predicts lymph node status and survival*. Onogene, 2003; 22:1872-879.
- 16) Kim MC, Kim HH, Jung GJ, et al: *Lymphatic mapping and sentinel node biopsy using 99m Tc tin Colloid in gastric cancer*. Ann Surg, 2004; 239:383-7.

