

Linfoma gastrico sanguinante: descrizione di due casi clinici



Ann. Ital. Chir., LXXV, 3, 2004

G. Benfatto, C. Militello, G. Zanghì,
A. Biondi, V. Licari, R. Fancello, M. Furci

Università degli Studi di Catania
Dipartimento di Chirurgia Generale
Sezione di Chirurgia Generale ed Oncologica
Direttore: Prof. Francesco Basile

Si definisce linfoma gastrico primitivo (LPG) una neoplasia isolata in sede gastrica, con o senza interessamento linfonodale loco-regionale, in assenza di linfadenopatie superficiali, mediastiniche, di sindrome leucemica e di interessamento epatico e splenico.

Il LPG rappresenta circa il 2,5-5% di tutte le neoplasie dello stomaco, si riscontra più frequentemente nel sesso maschile rispetto a quello femminile con maggiore prevalenza fra la quinta e la sesta decade di vita (1).

I linfomi gastrici originano prevalentemente dai B linfociti; studi recenti hanno permesso di evidenziare il tessuto linfoide associato alla mucosa (mucosa associated lymphoid tissue: MALT) che è un tessuto che di norma non è presente nello stomaco e la cui formazione è determinata dalla presenza di una infezione da *Helicobacter Pylori* (2, 4). Il quadro clinico dei linfomi gastrici è spesso aspecifico e caratterizzato da dolori addominali, anoressia, perdita di peso. Raramente la sintomatologia esordisce con gravi manifestazioni emorragiche o con perforazione (9): in questi casi sussistono problemi non indifferenti di diagnosi differenziale in quanto l'urgenza non consente uno studio approfondito del paziente. In questo contributo riportiamo due casi clinici di linfoma gastrico primitivo, giunti di recente alla nostra osservazione, in cui l'emorragia digestiva rappresentava l'aspetto clinico prevalente e determinava la necessità di un intervento chirurgico in urgenza.

Traendo spunto da questi casi, formuliamo, sulla base

Abstract

BLEEDING GASTRIC LYMPHOMA: REPORT OF TWO CASES

We report two cases of bleeding gastric lymphoma. The stomach is the most common site of primary extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas. The best treatment for primary gastric lymphoma has not yet been defined. For many years the treatment of choice has been the gastric resection. Helicobacter pylori (H.Pylori) has been associated with many gastric pathologies, including gastric lymphoma. Eradication of H.Pylori is now considered essential for the treatment of this pathology, and usually consists of anti-biotic therapy, combined with acid suppression by a proton pump inhibitor. This simple treatment in patients with low grade histology and tumor confined to the stomach can often obviate the need for surgical intervention.

Surgery is a necessary treatment, independently of the grading and the staging of lymphoma, in the bleeding complication as the cases we showed.

Key words: Primary gastric lymphoma, gastrectomy, *helicobacter pylori*, bleeding.

della nostra esperienza e dei dati ricavati dalla letteratura in merito, alcune riflessioni relative al trattamento dei linfomi gastrici primitivi e sulle indicazioni all'approccio chirurgico.

Caso clinico 1

Una donna di 72 anni giungeva alla nostra osservazione per emorragia del tratto digestivo alto manifestatasi con ripetute scariche di melena. All'anamnesi si evidenziava da circa un anno un quadro clinico caratterizzato da manifestazioni dispeptiche aspecifiche associate a pirosi retrosternale; da circa 3 mesi era presente inoltre, con relativa frequenza, vomito post-prandiale.

All'ingresso le condizioni generali apparivano scadenti con segni clinici marcati di stato anemico; la palpazione dell'addome, pur non evidenziando alcuna reazione di difesa, evocava spiccata dolenzia ai quadranti superiori; l'esplorazione rettale confermava la presenza di melena.

Gli esami di laboratorio rilevavano una grave condizione di anemia emorragica (G. R. 2200000, Hb 6,3 g/dl, HTC 19%) e modesta leucocitosi neutrofila.

L'esame endoscopico dimostrava la presenza di un vasto e profondo cratere ulceroso (4 cm di diametro) a carico della piccola curva gastrica a 3 cm dal cardias e di una seconda lesione ulcerosa più superficiale (3 cm di diametro) nella regione angolare della piccola curva. Entrambe le lesioni presentavano margini edematosi e fondo ricoperto da materiale fibrino-necrotico. Le prese biotiche eseguite, dimostravano la presenza di numerosi microrganismi, morfologicamente compatibili con *H. pylori* e all'istologia la presenza di un quadro di linfoma di tipo B a grandi cellule.

Il profilo immunofenotipico delle cellule linfoidi era il seguente: CD20 +, bcl-2 debolmente +, CD3-, CD43 - e citocheratine -.

Una TAC addome eseguita nella stessa giornata del ricovero non dimostrava lesioni focali a carico degli organi addomino-pelvici e delle stazioni linfonodali. Dopo aver stabilizzato le condizioni cliniche della paziente, con particolare riferimento ai valori dell'ematocrito ed allo stato nutrizionale, veniva eseguita una gastrectomia totale associata a splenectomia. L'esame istologico eseguito sui pezzi anatomici confermava la diagnosi di MALT linfoma di basso grado, con linfadenite reattiva dei 19 linfonodi della piccola e grande curvatura esaminati, e marcata congestione della polpa rossa della milza.

Caso clinico 2

Una donna di 76 anni si presentava alla nostra osservazione con un quadro clinico generico di dolori alla regione epigastrica. Un'esofagogastroduodenoscopia evidenziava la presenza di due ampie ulcerazioni antrali facilmente sanguinanti. Le biopsie eseguite con le difficoltà relative al facile sanguinamento documentavano solo una gastrite cronica attiva HP+. La paziente fu sottoposta a trattamento eradicante seguito da un periodo di apparente benessere. Ricomparsa la sintomatologia dolorosa, dopo circa un mese fu eseguita una TAC che dimostrò un ispessimento della parete gastrica e un linfonodo sovraclavare sinistro. La scarsa volontà della paziente a sottoporsi ad ulteriori accertamenti invasivi non ha permesso successivi avanzamenti dell'iter diagnostico sino a quando, dopo circa 2 mesi, un grave episodio emorragico caratterizzato da imponenti ematemesi e melena e grave stato anemico acuto ha reso necessaria una procedura chirurgica d'urgenza (gastrectomia totale con esofago-digiuno anastomosi T-L su ansa alla Roux).

L'esame istologico evidenziava un linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B (basso grado di malignità); i margini di resezione erano indenni; omento indenne; sezioni di parete gastrica senza alterazioni; 16 linfonodi esenti da infiltrazione linfomatosa (IE).

Il decorso post-operatorio è stato ottimale e la paziente è stata dimessa in 14^a giornata.

Ai successivi controlli, l'ultimo eseguito dopo circa 1 anno, la paziente è apparsa in buone condizioni generali.

Discussione

I linfomi gastrici primitivi (LGP) sono molto meno frequenti delle localizzazioni gastriche secondarie e costituiscono il gruppo più numeroso dei linfomi extragangliari primitivi (LEP). Nella maggior parte dei casi si tratta di linfomi primitivi non Hodgkin, prevalentemente linfomi B; eccezionali sono i linfomi T, i linfomi di Burkitt e la malattia di Hodgkin (14).

I principali fattori determinanti la scelta della strategia terapeutica sono rappresentati da:

1. età e condizioni generali del soggetto;
2. grado di malignità della neoplasia;
3. stadiazione;
4. eventuale condizione clinica di urgenza (emorragia, perforazione).

Per quanto riguarda il primo punto, è evidente che un trattamento conservativo va riservato in tutti quei pazienti al di sopra degli 80 anni e/o con 2 o più malattie associate di rilevanza clinica (cardiopatia grave, severa BPCO, diabete insulino-dipendente). In questi pazienti, dopo un'attenta valutazione multidisciplinare, si potrà prendere in considerazione la possibilità di effettuare trattamenti polichemioterapici e/o radioterapici.

Il grado di malignità della neoplasia rappresenta indubbiamente la variabile che si presta maggiormente a differenti impostazioni e tattiche terapeutiche. I LGP non sono caratterizzati da un unico tipo istologico, ma si differenziano in diversi sottotipi come riportato nella classificazione REAL (15). La stragrande maggioranza dei LGP ha origine dai linfociti B, i più frequenti sottotipi che interessano lo stomaco sono il "Linfoma MALT a piccole cellule" ed i "Linfomi diffusi a grandi cellule (LDGC)"; questi due sottotipi rappresentano complessivamente circa il 90% di tutti i LGP (1).

I linfomi B ad alto grado di malignità mostrano un quadro istologico rappresentato principalmente da cellule linfoidi che presentano caratteristiche intermedie tra i centroblasti e gli immunoblasti, con frequente differenziazione plasmocitaria e crescita diffusa con scarsa tendenza ad aggregarsi in follicoli.

Isaacson (7) postula che tutti i Linfomi a grandi cellule, quindi ad alto grado di malignità, derivino dalla trasformazione di linfomi MALT a piccole cellule.

Studi recenti condotti dopo l'identificazione dell'*Helicobacter Pylori* (HP) quale agente della gastrite cronica e dell'ulcera peptica hanno permesso di confermare la presenza di una infezione da HP in circa il 92% dei pazienti affetti da linfoma gastrico (3-13-15).

La possibilità di una trasformazione dei LGP a basso

grado di malignità in forme più aggressive rende necessaria la formulazione di protocolli di diagnosi e terapia la cui validità può essere confermata solo da studi multicentrici ed effettuati su un numero significativo di casi, mentre i lavori pubblicati sino ad oggi sono prevalentemente riferiti a casistiche limitate e non omogenee per caratteristiche istopatologiche, criteri di stadiazione, strategie terapeutiche (1).

I LGP presentano un quadro clinico quasi sempre aspecifico, ad esordio tardivo, e rappresentato nel 70% dei casi da dispepsia ed epigastralgia, nel 15-40% da calo ponderale, e in percentuale minore da astenia ed anemia, dati questi ricavati da uno studio condotto nel 1980 presso il nostro Istituto (12). Una corretta impostazione terapeutica non può prescindere da un'accurata valutazione diagnostica che ha lo scopo di definire la sede, l'estensione della malattia, le caratteristiche istoimmunologiche della popolazione linfocitaria. A tale fine lo studio del paziente dovrà comprendere, oltre agli esami di routine, l'esecuzione di biopsie multiple a livello della lesione sospetta e delle biopsie randomizzate in tutte le regioni in cui classicamente viene suddiviso lo stomaco (fondo, corpo, antro); una ecoendoscopia per valutare l'estensione loco-regionale della lesione (entità dell'infiltrazione della parete gastrica ed eventuale coinvolgimento dei linfonodi regionali); una TAC del collo, del torace e dell'addome.

Utili ma non essenziali per il completamento dell'iter diagnostico sono un controllo ORL allo scopo di valutare l'anello del Waldeyer e una biopsia ossea bilaterale. La stadiazione dell'LGP è tuttora controversa.

Sino alla metà degli anni '80 presso il nostro Istituto era adottata la stadiazione di Ann Arbor, sicuramente valida per altre localizzazioni, ma inadeguata per il LGP.

Oggi la classificazione di riferimento è quella di Musshoff (Tab. I) (10).

Un sistema di classificazione più recente è stato proposto a Lugano nel 1994 (Tab. II) (11), ma non offre, a nostro avviso, elementi di vantaggio concreto rispetto alla classificazione di Musshoff.

Se la stadiazione ha un'importanza rilevante nelle scelte terapeutiche, fondamentale è oggi, sulla base delle recen-

Tab. I – STADIAZIONE DEI NOSTRI PAZIENTI SECONDO LA CLASSIFICAZIONE DI MUSSHOFF

Stadio IE	15 pz.	Localizzazione gastrica senza interessamento linfonodale
Stadio II ₁ E	19 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento dei linfonodi periviscerali
Stadio II ₂ E	5 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento dei linfonodi addominali a distanza
Stadio III E	1 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento di linfonodi sovra e sotto diaframmatici
Stadio IV E	1 pz.	Localizzazione gastrica con interessamento di uno o più organi con o senza interessamento linfonodale

Tab. II – CLASSIFICAZIONE DI LUGANO

Stadio I	Lesione (singola o multipla) entro il tratto gastrointestinale, senza interessamento della sierosa
Stadio II	Presenza di estensione nodale addominale
Stadio II ₁	Interessamento di linfonodi periviscerali
Stadio II ₂	Interessamento di linfonodi addominali a distanza (inguinali, pelvici, paracavali, paraortici)
Stadio III	Superamento della sierosa e interessamento di organi adiacenti
Stadio IV	Estensione nodale sovradiaframmatica o interessamento di altri organi extralinfonodali

ti acquisizioni sul ruolo dell'HP in questa patologia, una precisa valutazione del grading.

Il trattamento antibiotico permette l'eradicazione dell'HP nel 97% dei pazienti trattati ed una regressione istologica del linfoma MALT in circa il 70% dei soggetti in cui si è ottenuta l'eradicazione (16).

Il tempo richiesto per osservare una regressione istologica dopo l'eradicazione dell'HP è di almeno 6 mesi; nei pazienti così trattati si rende necessario un lungo e attento monitoraggio endoscopico ed oncologico. A questo proposito, studi effettuati in vitro con colture di cellule prelevate da linfomi gastrici a basso grado di malignità in presenza di H. Pylori (6) hanno dimostrato la proliferazione di linfociti B neoplastici e di linfociti T non neoplastici. A conferma di ciò è stato evidenziato clinicamente che la presenza o l'assenza del batterio determina rispettivamente accelerazione o rallentamento della crescita dei linfomi gastrici a basso grado di malignità (2).

L'eradicazione dell'HP rappresenta il trattamento di prima scelta nei LGP MALT a basso grado di malignità in stadio I o II₁ (5); tra i diversi protocolli proposti noi preferiamo l'associazione tra un inibitore di pompa protonica (Pantoprazolo 80 mg/die) con amoxicillina (2 g/die) e claritromicina (1 g/die) per 7-10 giorni, seguita dal solo pantoprazolo per altre tre settimane. In sei casi (15%) abbiamo ottenuto la completa regressione del linfoma grazie al trattamento eradicante.

In caso di regressione parziale o di progressione è prevista la possibilità di ricorrere ad un trattamento chemioterapico. In questi casi noi privilegiamo l'opzione chirurgica.

Il trattamento chemioterapico va invece attuato a nostro avviso nei casi di LGP MALT a basso grado di malignità ma in stadio avanzato (II₂E e III E) anche come trattamento neoadiuvante volto ad eventuale ristadiazione e successiva rivalutazione dell'opzione chirurgica.

Per i LGP MALT ad alto grado di malignità la chemioterapia seguita da radioterapia rappresentano il trattamento d'elezione; in alcuni di questi casi però è opportuno considerare l'intervento chirurgico.

L'intervento chirurgico va effettuato di necessità in caso di emorragie e perforazioni; tali complicanze possono essere determinate anche dalla chemio e dalla radioterapia, in questi casi però il trattamento chirurgico è palliativo.

Nel primo caso da noi descritto la complicanza emorra-

gica ha rappresentato l'esordio clinico della malattia, l'intervento chirurgico si è reso necessario, malgrado le condizioni scadenti della paziente, per l'impossibilità di controllare adeguatamente la perdita emorragica con terapie conservative ed evitare, nello stesso tempo, un ulteriore aggravamento dello stato generale sicuramente prognosticamente sfavorevole. In considerazione poi dello stadio del linfoma (IE) e del grado di malignità (basso) l'intervento chirurgico in questo caso ha caratteristiche di radicalità e consente di non sottoporre la paziente a ulteriori trattamenti adiuvanti.

Nel secondo caso la paziente è stata trattata inizialmente per malattia peptica con inibitori di pompa protonica e terapia eradicante l'H. Pylori. L'iter diagnostico non è stato completato per la mancata collaborazione da parte della paziente stessa, per cui la diagnosi di linfoma è stata formulata solo dopo l'intervento chirurgico di gastrectomia in urgenza per grave complicanza emorragica. Anche in questo caso non è stato necessario, in considerazione del grading e dello stadio della neoplasia, sottoporre la paziente a terapie adiuvanti.

In entrambi i casi si è trattato di soggetti di sesso femminile e di età superiore ai 70 anni, ma due casi non permettono di raggiungere una significatività statistica sufficiente a trarre considerazioni di tipo epidemiologico.

Conclusioni

La chirurgia rappresenta il tipo di trattamento più opportuno, in quanto curativo, per molti pazienti con linfoma gastrico limitato allo stomaco o ai linfonodi perigastrici; la chirurgia associata alla chemioterapia produrrebbe risultati migliori della sola chirurgia in linfomi a medio e ad alto grado di malignità (8). Non esiste ancora pieno accordo sul tipo di intervento chirurgico più indicato per i linfomi gastrici; nelle forme multifocali o a localizzazione prossimale va effettuata una gastrectomia totale, mentre nelle localizzazioni limitate all'antro può essere sufficiente una resezione gastrica subtotale.

A nostro avviso, in considerazione della riduzione della mortalità e della morbilità negli interventi di gastrectomia totale che si è verificata negli ultimi anni per i miglioramenti delle tecniche chirurgiche, anestesilogiche e di rianimazione e in considerazione anche della frequente multifocalità dei linfomi gastrici, la gastrectomia totale può essere considerata l'intervento di scelta.

L'estensione della linfoadenectomia va effettuata fino a livello DII (9).

Per i linfomi localizzati nel corpo e nel fondo gastrico e qualora vi sia una localizzazione splenica secondaria è opportuno effettuare una splenectomia.

La chemioterapia post-operatoria è indicata nelle forme localmente avanzate (II₂E) e in quelle ad alto grado di malignità. La radioterapia è un trattamento adiuvante che trova indicazione nei casi con margini di resezione non indenni.

Riassunto

Presentiamo due casi di linfoma gastrico sanguinante. Lo stomaco è la sede più frequente dei linfomi primitivi non-Hodgkin a localizzazione extralinfonodale. Il trattamento di scelta nei linfomi gastrici primitivi rimane tuttora controverso.

Nel passato la resezione gastrica veniva considerata l'approccio terapeutico più opportuno.

L'infezione da H. Pylori è stata associata a molte patologie dello stomaco incluso il linfoma gastrico. L'eradicazione dell'H. Pylori è oggi considerata di rilevante importanza nel trattamento di questa patologia e secondo protocollo consiste nell'associazione di antibiotici con inibitori di pompa protonica. Questo semplice approccio terapeutico riesce spesso a ovviare alla necessità dell'intervento chirurgico nei pazienti con linfomi a basso grado di malignità e confinati allo stomaco.

L'intervento chirurgico è una scelta obbligata, indipendentemente dal grado e dall'estensione del linfoma, nella complicanza emorragica, come nei casi da noi presentati. Parole chiave: Linfoma gastrico, gastrectomia, helicobacter pylori, emorragia.

Bibliografia

- 1) Aglietta M., Rota Scalabrini D., Sperti E., Capaldi A.: *Linfomi Gastrici*. Chir, 2000 Gen, XXI:49.
- 2) De Jong D.: *Prognosis in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas*. Rev Esp Patol, 1999, 32:305-306.
- 3) Eidt S., Bayerdorffer E., Stolte M.: *Treat the infection and cure the cancer*. Lancet, 1995, 345:874.
- 4) Isaacson P.G.: *Recent developments in our understanding of gastric lymphomas*. Am J Surg Pathol, 1996, 20:S1-S7.
- 5) Moretti R., Manetti R., Siliani M.L., Rigacci E.: *Linfoma gastrico primitivo: il punto di vista del chirurgo. Esperienza su 47 casi trattati chirurgicamente*. Chir Gen, 2000, XXI:53.
- 6) Musshoff K.: *Klinische stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin Lymphome*. Strahlentherapie, 1997, 153:218-221.
- 7) Romeo G., Russo A., Giovinetto A., Catania G., Basile F., Cardi F., Azzarello G.: *Tumori linfomatosi dello stomaco: risultati terapeutici*. Atti 82 Congresso Soc It Chir, 1980, 881-888, Roma.
- 8) Ruggiero R., De Martino A., Ferrara A., Procaccino F., Procaccino E.: *Esperienza diretta nel trattamento di tumori maligni rari, primitivi e secondari dello stomaco*. Ann Ital Chir, 2001, LXXII, 2:165-173.
- 9) Wotherspoon A.C., Ortiz-Hidalgo C., Falzon M., Isaacson P.G.: *Helicobacter Pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma*. Lancet, 1991, 338:1175-1176.
- 10) Zucca E.: *Linfoma MALT: eradicazione e oltre*. Il Gastroenterologo, Anno XXII, 2000, 11-12, 237-239.

Autore corrispondente:

Prof. Giuseppe BENFATTO
Viale Europa, 90
95037 SAN GREGORIO DI CATANIA
Tel.: 095/7211991