

Carcinoide gastrico plurifocale associato a gastrite cronica atrofica di tipo "A".

Analisi di due casi clinici.



Ann. Ital. Chir., LXXII, 1, 2001

D. Moneghini, M.G. Fontana, V. Villanacci,
B. Salerni.

Università degli Studi di Brescia
Cattedra di Chirurgia Generale.
Direttore: Prof. B. Salerni

Introduzione

I carcinoidi gastrici che originano dalle cellule ECL (EnteroChromaffin - Like) rappresentano lo 0.3-0.5% circa delle neoplasie gastriche (1,2) e l'11-41% di tutti i carcinoidi del tratto gastroenterico (3,4,5,6). L'interesse verso i tumori neuroendocrini dello stomaco è andato progressivamente aumentando negli ultimi 20 anni. I risultati di studi sperimentali condotti sui farmaci inibitori della secrezione acida gastrica hanno evidenziato i potenziali effetti cancerogenetici sulle cellule ECL stesse (7,8,9). Solcia, Rindi e Coll. hanno recentemente proposto una classificazione delle neoplasie gastriche endocrine che definisce tre sottotipi di carcinoidi, individuando in ciascuno caratteristiche istologiche, fisiopatologiche, cliniche e prognostiche ben distinte (3,4,10). Il primo tipo di carcinoide insorge, secondo questa classificazione, in portatori di gastrite cronica atrofica di tipo A (CAG A), ed è spesso associato a malattie autoimmuni quali l'anemia perniciosa. In questi pazienti il meccanismo fisiopatologico sottostante la crescita delle cellule ECL è costituito dallo stimolo proliferativo esercitato su di esse dalla gastrina; l'ipergastrinemia conseguente all'acilordria gastrica sarebbe responsabile della proliferazione cellulare endocrina, e indurrebbe le cellule ECL ad una iniziale iperplasia, seguita da displasia e successivamente dall'insorgenza di un carcinoide (11,12,13).

Riportiamo di seguito due casi di carcinoide gastrico inseriti in pazienti affette da gastrite cronica atrofica di tipo A, ed associato, in un caso, ad anemia perniciosa.

Abstract

MULTIFOCAL GASTRIC CARCINOID ASSOCIATED TO CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS "A" TYPE. A REPORT OF TWO CASES.

Gastric carcinoid is a rare disease, representing less than 1% of gastric tumours and 11 - 41% of all gastrointestinal carcinoids. The recent Solcia's classification distinguishes three subtypes of these neoplasms, which show specific clinical and pathological features. Type one arises in patients with chronic atrophic gastritis (CGA), achlorhydria, hypergastrinemia and consequent enterochromaffin-like cell hyperplasia and dysplasia. Type two is related to Zollinger Ellison syndrome and type three represents the sporadic kind. We report two cases of multifocal gastric carcinoid associated to CGA, one of them with pernicious anemia. Both patients had aspecific abdominal symptoms; the diagnosis was suspected by upper endoscopy and confirmed by histological examination. Patients were submitted to total gastrectomy. They are still alive six years after surgery, without signs or symptoms of recurrences. Treatment of these tumours is controversial, because of their uncertain biological and clinical behaviour. Some Authors propose a conservative strategy (only endoscopic surveillance or removal); others stress importance of surgery (antrectomy or gastric resection). We discuss and underline the role of surgical therapy and the relevance of radical approach.

Key words: Gastric carcinoid, chronic atrophic gastritis, surgical therapy.

Caso n. 1

Nel 1993 è giunta alla nostra osservazione, a causa di dolore subcontinuo e pirosi epigastrici, una donna di 41 anni, portatrice di anemia perniciosa da circa 2 anni. Nulla di rilevante è emerso dalla anamnesi familiare e dalla anamnesi fisiologica. La paziente era stata sottoposta ad appendicectomia in età infantile; non seguiva terapia con farmaci antagonisti della secrezione acida gastrica né con inibitori della pompa protonica. Non sono stati riscontrati sintomi o segni riferibili a sindrome da carcinoide tipica o atipica. L'esame obiettivo non ha evidenziato rilievi patologici.

I dati di laboratorio hanno mostrato valori di emoglobina di 12.6 g/dl, di sideremia 63, di gastrinemia > 1100

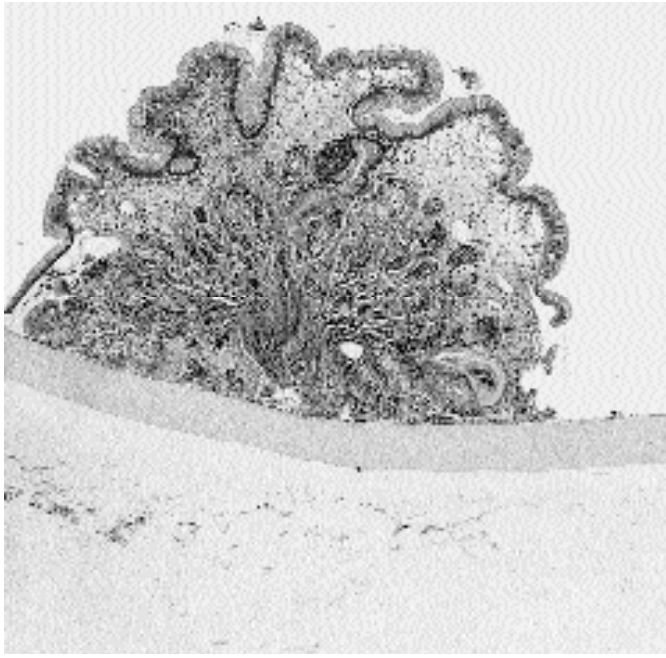


Fig. 1: Ematossilina - eosina x 5: biopsia della mucosa gastrica relativa al caso n.1. Proliferazione di nidi di cellule neoplastiche.

ng/L. La gastroscopia ha dimostrato la presenza di pseudopolipi sessili della porzione prossimale dello stomaco, nel contesto di una gastrite atrofica diffusa. L'esame istologico condotto sulle biopsie eseguite ha diagnosticato una iperplasia nodulare e lineare degli elementi endocrini in un quadro di gastrite cronica atrofica di tipo A. La paziente è stata sottoposta a gastrectomia totale, cui si è associata omentectomia e splenectomia (per la presenza di un aneurisma dell'arteria splenica). L'esame istologico del pezzo operatorio ha mostrato la presenza di un carcinomide gastrico plurifocale, del diametro massimo di un centimetro, infiltrante la mucosa e la sottomucosa, senza coinvolgimento linfonodale (Fig. 1). Gli accertamenti strumentali non hanno riscontrato diffusione della malattia a livello epatico o polmonare. Il decorso postoperatorio è stato regolare e la paziente è stata dimessa in XII giornata chirurgicamente guarita. A distanza di sei anni la paziente gode di buona salute ed i controlli clinici e strumentali non evidenziano ripresa di malattia né sue localizzazioni secondarie.

Caso n. 2

Una donna di 79 anni si è presentata alla nostra osservazione per l'acuirsi di disturbi dispeptici, presenti già da tempo. Da sei anni risultava affetta da gastrite cronica atrofica di tipo A. L'unico dato di interesse che è emerso dall'indagine anamnestica è stato l'intervento di mastectomia radicale destra cui la paziente era stata sottoposta 4 anni prima per un carcinoma mammario ($T_2N_0M_0-G_3$). Gli accertamenti di laboratorio hanno evidenziato un normale quadro emocromocitometrico e la

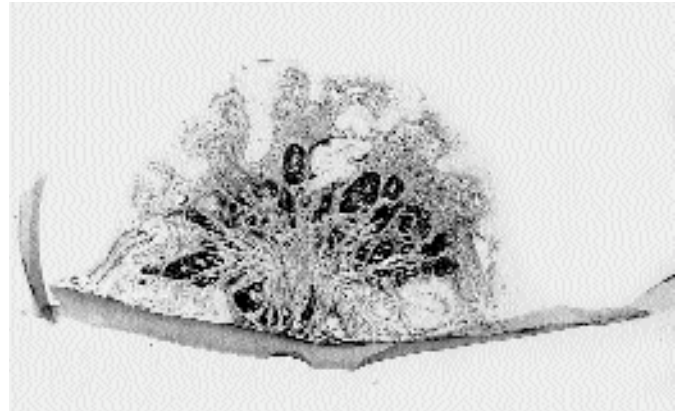


Fig. 2: Cromogranina x 5: lo stesso campione della fig. 1 dopo colorazione con cromogranina A. Si evidenzia una diffusa positività delle cellule neoplastiche per il marker neuroendocrino, configurando il quadro di carcinomide.

presenza di una ipergastrinemia (773 ng/L). L'esame endoscopico dello stomaco ha diagnosticato la presenza di pseudopolipi del fondo e del corpo, la cui diagnosi istologica deponeva per una proliferazione di elementi neuroendocrini con pattern di crescita solido, ghiandolare, con elementi cellulari di medie dimensioni, focalmente di aspetto fusato, con nucleo monomorfo e citoplasma finemente granulare. Non vi era evidente superamento della muscolaris mucosae. La colorazione con la cromogranina A risultava positiva. Gli esami strumentali non hanno evidenziato localizzazioni secondarie a carico dei parenchimi epatico e polmonare. La paziente è stata sottoposta a gastrectomia totale. Il decorso postoperatorio è stato complicato dalla comparsa di un versamento pleurico che si è risolto con terapia medica, e la paziente è stata dimessa, chirurgicamente guarita, in XVIII giornata postoperatoria.

L'esame istologico definitivo (Fig. 2) ha mostrato la presenza di plurimi focolai di proliferazione neoplastica di elementi neuroendocrini, infiltranti la sottomucosa in un solo punto, compatibili con carcinomide. La mucosa gastrica circostante era interessata da fenomeni di metaplasia intestinale. Non è stata riscontrata malattia nei linfonodi asportati.

A sei anni dall'intervento la paziente non manifesta segni di recidiva della malattia neoplastica.

Discussione e commento

Il riconoscimento dei carcinoidi gastrici è andato aumentando nell'ultimo ventennio, e non è chiaro se questo dato rifletta un incremento reale dell'incidenza della patologia o, piuttosto, sia il risultato del miglioramento delle tecniche diagnostiche endoscopiche e anatomo-patologiche. La maggior parte dei tumori neuroendocrini dello stomaco origina da cellule argirofile ECL, presenti nella mucosa oxintica, che normalmente svolgono un ruolo centrale nella regolazione della secrezione acida gastri-

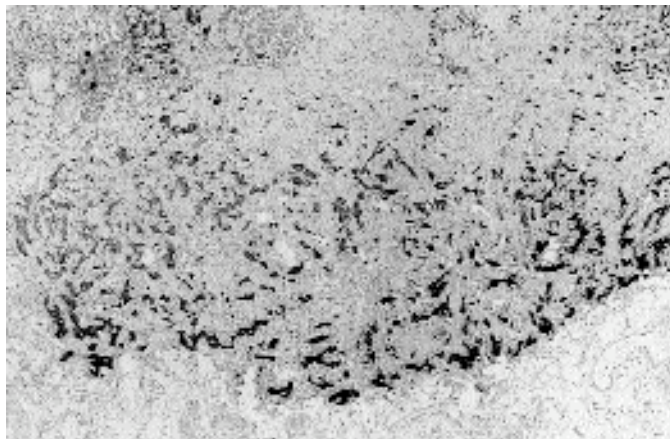


Fig. 3: Cromogranina x 5: campione di tessuto gastrico proveniente dal pezzo operatorio del caso n. 2. Diffusa positività delle cellule endocrine neoplastiche per la cromogranina A.

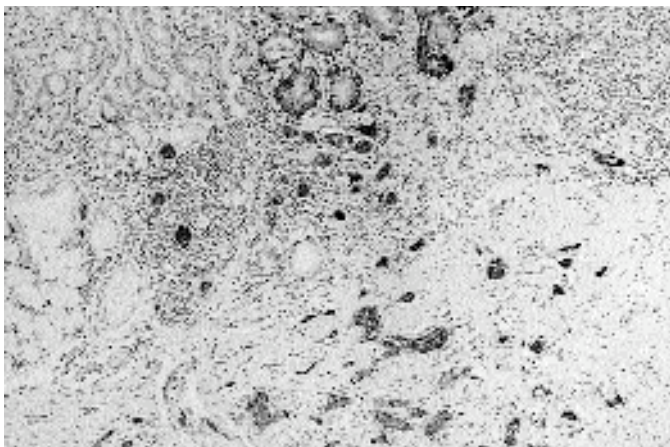


Fig. 4: Comogranina x 20: maggiore ingrandimento della fig. 3. Si evidenziano le cellule neoplastiche del carcinoide al di sotto degli elementi cellulari della mucosa gastrica normale.

ca, attraverso la secrezione di istamina. È stato osservato che la proliferazione di queste cellule può essere indotta e quindi mantenuta da elevati livelli plasmatici di gastrina. Questo fenomeno è stato descritto in studi sperimentali su animali ed è stato confermato anche nell'uomo: nei pazienti con ipergastrinemia primitiva (sindrome di Zöllinger Ellison) o secondaria (gastrite cronica atrofica di tipo A) è stata infatti osservata la comparsa di carcinoidi attraverso una sequenza iperplasia - displasia - neoplasia, con individuazione di precise caratteristiche istopatologiche all'interno di ciascuna di queste fasi dello spettro proliferativo delle cellule ECL (11). Alla luce di questi dati e della classificazione sopra citata, si evince l'importanza della distinzione tra i diversi tipi di carcinoide gastrico. Infatti le forme associate ad ipergastrinemia (tipo 1 e 2) sembrano mostrare un comportamento biologico meno aggressivo ed una prognosi a distanza più favorevole rispetto a quelle sporadiche (tipo 3), nelle quali la gastrinemia non subisce variazioni in senso patologico (12).

Il tipo di neoplasia neuroendocrina più frequente (62-83%) è rappresentato dai carcinoidi associati a CAG A (14): l'atrofia delle ghiandole oxintiche che caratterizza questa forma di gastrite comporta la progressiva comparsa di acloridria, in risposta alla quale le cellule G antrali secernono elevate quantità di gastrina, che a loro volta inducono la proliferazione delle ECL. I carcinoidi che ne derivano sono neoplasie che colpiscono soprattutto il sesso femminile, ad un'età media di 51 anni; sono generalmente di piccole dimensioni, plurifocali, con interessamento delle tonache dello stomaco limitato, nel 90% dei casi, alla mucosa ed alla sottomucosa; sono tuttavia state descritte metastasi linfonodali nell'8.6-12% dei casi e metastasi a distanza nel 2-7% (4). Alla gastrite cronica atrofica si associano spesso malattie autoimmuni: la presenza in particolare di anemia perniciosa (46.5% dei casi) sembra esporre i pazienti al rischio di sviluppare un carcinoide gastrico in modo altamente significativo (15). È stato inoltre osservato che alterazioni iperplastiche o displastiche delle cellule ECL sono presenti anche nella mucosa gastrica non interessata dal tumore, in risposta allo stimolo trofico diffuso della gastrina.

Il trattamento dei carcinoidi gastrici costituisce un argomento molto discusso e controverso.

Recenti revisioni dei dati disponibili in Letteratura (poco più di 220 casi descritti con completezza di dati) hanno evidenziato il diverso comportamento biologico dei carcinoidi associati ad ipergastrinemia rispetto a quelli sporadici ed ai carcinomi neuroendocrini, diversità biologica che si tradurrebbe sul piano clinico in una prognosi nettamente migliore dei primi rispetto ai secondi (4,16,17,18), tanto da considerare i carcinoidi di I e II tipo delle neoplasie a prevalente comportamento "benigno". Sulla scorta di queste osservazioni sono stati proposti interventi terapeutici meno invasivi rispetto al passato, quali l'asportazione endoscopica delle lesioni singole o l'antrectomia, riservando casi selezionati alla sola sorveglianza endoscopica (18). Tuttavia i dati attualmente disponibili non consentono a nostro avviso di individuare una strategia terapeutica alternativa sicura quanto la chirurgia demolitiva. La recente analisi di 265 casi statunitensi (19), con un tasso di sopravvivenza globale a cinque anni del 48.6% per le forme localizzate, conferma quanto queste neoplasie costituiscano ancora un problema biologico e terapeutico, per il quale un atteggiamento chirurgico tradizionale sembra ancora consigliabile.

Riassunto

Studi recenti condotti sui carcinoidi dello stomaco ne hanno consentito la classificazione in tre sottotipi, ciascuno con caratteristiche istologiche e cliniche ben definite. Il primo tipo è rappresentato dai carcinoidi che insorgono in portatori di gastrite cronica atrofica (CGA), si associa ad ipergastrinemia ed a malattie autoimmuni,

e presenta una prognosi a distanza più favorevole rispetto agli altri tipi. Riportiamo di seguito due casi di carcinoid gastrico plurifocale associato a CGA, in uno dei quali è presente anche un quadro di anemia pernicioiosa. Entrambe le pazienti sono state sottoposte a gastrectomia totale e risultano in vita a sei anni dall'intervento. Il trattamento dei carcinoid gastrici costituisce un argomento molto discusso e controverso. Riteniamo che fra i diversi tipi di interventi terapeutici proposti non vi sia attualmente una alternativa sicura alla chirurgia demolitiva. *Parole chiave: carcinoid gastrico, gastrite cronica atrofica, terapia chirurgica.*

Bibliografia

- 1) Godwin J.D.: *Carcinoid tumors. An analysis of 2837 cases.* Cancer, 36:560-569, 1975.
- 2) McDonald R.A.: *A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract.* Am J Pathol, 142:1173-1185, 1993.
- 3) Solcia E., Fiocca R., Sessa F.: Morphology and natural history of gastric endocrine tumors. In: *Håkanson R, Sundler F, eds. The stomach as an endocrine organ.* Amsterdam: Elsevier Science, 199, pp. 473-498.
- 4) Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M., Capella C., Solcia E.: *Three subtypes of argyrophilic carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma. A clinicopathological study.* Gastroenterology, 104:994-1006, 1993.
- 5) Stolte M., Ebert D., Seifert E., Schulte F., Rode J.: *The prognosis of carcinoid tumors of the stomach.* Leber Magen Darm, 18:246-250, 1988.
- 6) Sjoblom S.M., Sipponen P., Miettinen M., Karonen S.L., Jarvinen H.J.: *Gastroscopic screening for gastric carcinoid and carcinoma in pernicious anemia.* Endoscopy, 20:52-56, 1988.
- 7) Poynter D., Pick C.R., Harcourt Ra., Selway SAM., Ainge G., Harman I.W., Spurling N.W., Fluck P.A., Cook J.L.: *Association of long lasting insurmountable histamine H2 blockade and gastric carcinoid tumours in the rat.* Gut, 26:1284-1295, 1985.
- 8) Havu N.: *Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion.* Digestion, 35 (Suppl.1):42-55, 1986.
- 9) Tielmans Y., Håkanson R., Sundler F., Willems G.: *Proliferation of enterochromaffinlike cells in omeprazole-treated rats.* Gastroenterology, 96:723-729, 1989.
- 10) Solcia E., Rindi G., Silini G., Villani L.: *Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growth: relationship to gastrin, reduced acid secretion and gastritis.* Baillares Clin Gastroenterol, 7:149-165, 1993.
- 11) Solcia E., Bordi C., Creutzfeld W., Dayal Y., Falkmer S., Grimelius L., Havu N.: *Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growth in man.* Digestion, 41:185-200, 1988.
- 12) Rindi G.: *Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumors.* Am J Surg Pathol, 19 (Suppl. 1):S20-S29, 1995.
- 13) Solcia E., Fiocca R., Villani L., Luinetta O., Capalla C.: *Hyperplastic, dysplastic and neoplastic enterochromaffin-like cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesis.* Am J Surg Pathol, 19 (Suppl.1):S1-S7, 1995.
- 14) Bordi C., Yu J.-Y., Baggi M.T., Davoli C., Pilato F.P., Baruzzi G., Bardini G., Zamboni G., Franzin G., Capotti M., Bussolanti G.: *Gastric carcinoid and their precursor lesions. A histopathologic and immunohistochemical study of 23 cases.* Cancer, 67:663-672, 1991.
- 15) Kokkola A., Sjoblom S.-M., Haapiainen R., Sipponen P., Puolakkainen P., Jarvinen H.: *The risk of gastric carcinoma and carcinoid tumours in patients with pernicious anemia. A prospective follow up study.* J Clin Pathol, 49:88-92, 1996.
- 16) Rappel S., Altendorf-Hofmann A., Stolte M.: *Prognosis of gastric carcinoid tumours.* Digestion, 56:455-462, 1995.
- 17) Modlin I.M., Sandor A.: *An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors.* Cancer, 79(4):813-829, 1997.
- 18) Gilligan C.J., Phil M., Lawton G.P., Tang L.H., West A.B., Modlin I.M.: *Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion.* Am J Gastroenterol, 90(3):338-352, 1995.
- 19) Modlin I.M., Sandor A.S., Tang L.H., Kidd M., Zelterman D.: *A 40-year analysis of 265 gastric carcinoid.* Am J Gastroenterol, 92(4):633-638, 1997.

Commento

Commentary

Prof. Stefano e Maria GIULINI

Ordinario Chirurgia Generale
Università degli Studi di Brescia

La classificazione clinica dei carcinoidi gastrici è un'acquisizione relativamente recente. Il tipo I, del quale Moneghini e Coll. descrivono due casi, ed il tipo II si sviluppano attraverso una sequenza istologica ben individuabile iperplasia-displasia-neoplasia. Rispetto al tipo III, essi hanno ugualmente una prognosi favorevole, sono generalmente non invasivi e sono associati a metastasi in una ridotta percentuale di casi (7.6 - 12%). L'associazione dei carcinoidi di tipo I con l'anemia pernicioiosa, rilevata anche in uno dei due casi di Moneghini e Coll., pone un'importante questione per la diagnosi precoce del carcinoid gastrico. Lo screening endoscopico dei pazienti con anemia pernicioiosa è, infatti, ancora un elemento dibattuto in quanto l'elevato di rischio di carcinoidi nei pazienti con anemia pernicioiosa è associato ad un'evoluzione benigna delle neoplasie riscontrate. L'aggressività biologica segnalata da Modin e Coll. in una meta-analisi epidemiologica ha riproposto il problema dell'approccio terapeutico per i carcinoidi dello stomaco. I due casi descritti da Moneghini e Coll sono stati trattati mediante gastrectomia totale.

Numerosi Autori hanno recentemente suggerito, per i carcinoidi di tipo I, un approccio conservativo mediante escissione locale chirurgica o endoscopica giustificato dal ridotto rischio di metastasi loco - regionali e a distanza. La scelta tra trattamento locale conservativo o resezione gastrica rimane tuttora un problema aperto nella strategia terapeutica dei carcinoidi di tipo I. Attualmente, l'assenza dei criteri clinico-patologici per l'individuazione del rischio di estensione loco-regionale rende auspicabile un'attenta valutazione del bilancio tra rischio chirurgico/anestesiologico e rischio neoplastico per la selezione dei casi da sottoporre all'una o all'altra terapia.

Prof. Stefano Giulini

The clinical classification of gastric carcinoids is a recent acquisition. Type I carcinoids, of which Moneghini and Coworkers report here two cases, and type II carcinoids develop through a well defined hyperplasia - dysplasia - neoplasia sequence. When compared type I and II with type III, they usually have a favorable prognosis, are scarcely invasive, and rarely associated to distant metastases. The association between type I carcinoid and pernicious anemia, observed by Moneghini also in one of his cases, has important implications in the early diagnosis of gastric carcinoid. The endoscopic screening of patients with pernicious anemia remains, in fact, a debated argument because gastric carcinoids, developing in patients with pernicious anemia exhibit generally a very benign course.

On the other hand, the advantages of an aggressive biological behaviour, recently reported in a meta-analysis by Modlin and Coworkers, point out the issue of the correct therapeutic approach for gastric carcinoids. Both cases described by Moneghini have been treated by total gastrectomy. Considering the low risk of regional and distant metastases in type I carcinoids, numerous Authors recently have suggested that local surgical or endoscopic excision may be an appropriate treatment for this tumors. The choice between local excision and gastric resection for type I carcinoids remains, however, a debatable problem. Currently, because of the absence of reliable clinico - pathological criteria to assess preoperatively the risk of regional extension, a careful evaluation of the balance between surgical/anesthesiological risk and oncologic risk is mandatory to select the appropriate surgical choice.

Autore corrispondente:

Dott. Dario MONEGHINI
Università degli Studi di Brescia
Cattedra di Chirurgia Generale
Spedali Civili di Brescia
Piazzale Spedali Civili, 1
25124 BRESCIA
Tel. 030.3995617

