

# Esperienza diretta nel trattamento di tumori maligni rari, primitivi e secondari dello stomaco



Ann. Ital. Chir., LXXII, 2, 2001

R. Ruggiero, A. De Martino, A. Ferrara,  
F. Procaccini, E. Procaccini

Istituto di Chirurgia Sperimentale – S.U.N.  
VI Divisione di Chirurgia Generale

## Introduzione

Il cancro dello stomaco resta la malattia gastrica di maggior rilievo per il chirurgo, nonostante che si registri ormai da anni la diminuzione della sua incidenza. Ciò è dovuto sicuramente alla migliorata sorveglianza dei pazienti a rischio di trasformazione oltre che ad una più precisa comprensione delle misure di profilassi, rivelatesi utili. L'insieme di questi elementi ha consentito di evidenziare, assieme alle forme estremamente iniziali di cancro gastrico (cancro in situ, early gastric cancer), anche neoplasie di diversa origine cellulare. Esse sono derivanti da altre componenti della parete gastrica: muscolare, mesenchimale, nervosa (c.d. GIST: gastro-intestinal-stroma-tumor). In casi particolarmente eccezionali è stato possibile riconoscere e trattare tumori secondari nello stomaco. Tutte queste forme, sia pure molto difformi tra di loro per quanto riguarda i momenti eziopatogenetici, prognostici e terapeutici, hanno espressioni cliniche abbastanza affini anche ai carcinomi, tanto da porre problemi di diagnosi differenziale, prima del riscontro anatomico-patologico su pezzi operatori o in autopsie e degli studi ad essi collegati (2). Ciò spiega anche come le strategie terapeutiche e i protocolli di trattamento integrato che li riguardano siano ancora lontani da una efficace messa a punto.

Allo scopo di contribuire ad una migliore comprensione di tali problemi di natura clinica, descriviamo cinque casi clinici giunti alla nostra osservazione. Essi riguardano quattro diversi tipi istologici: linfoma, leiomioblastoma, carcinoide, gastrinoma. Ad essi abbiamo aggiunto la descrizione di un eccezionale caso di coinvolgimento secondario dello stomaco da parte di un adenocarcinoma del surrene.

## Abstract

### OUR EXPERIENCE ON THE TREATMENT OF RARE MALIGNANT PRIMARY AND SECONDARY GASTRIC TUMOURS

*The reduced incidence of gastric cancer, due to a better patients surveillance and more accurate understanding of prophylactic measure, has allowed a detection of early stages as well as cancers with different origin cells. Either the difficulty of differential diagnosis or the various surgical and integrated approaches, make these neoplasm hard to enroll in standard treatment protocols.*

*Our experience consists of 5 clinical cases with four different histology: lymphoma, leiomioma, carcinoid and gastrinoma. A rare case of secondary involvement of the stomach by an adrenal adenocarcinoma is also described.*

*Lymphomas benefit of the surgical therapy only in early stages (IE, IIE), eventually associated to chemo- and radiotherapy, in relationship with local diffusion of the disease; gastric resection is more supported than gastrectomy. Polichemotherapy, with or without radiotherapy, is used for advanced stages (IIIE and IVE), leaving to surgery the role of controlling hemorrhagic or occlusion complications.*

*GIST have a different therapeutic approach: surgery represents the only choice since chemo- and radiotherapy have no benefits for the biological characteristics of such neoplasm. Surgery is the ideal choice for the carcinoids with some indications for chemo or radiotherapy in the palliative surgery or in the relapsing. We emphasize the rarity of the secondary gastric neoplasm coming from the suprarenal glands.*

*We analyze our diagnostic and therapeutic protocols, comparing them with the current literature.*

**Key words:** Rare gastric cancer, lymphoma, leiomioblastoma, carcinoid, gastrinoma.

## Caso 1 - Linfoma gastrico primitivo.

Un paziente di sesso maschile di anni 67 è giunto alla nostra osservazione nel Settembre '90 per aver rilevato la comparsa di tumefazioni inguinali senza per altro alcun sintomo che richiamasse l'attenzione sullo stomaco. Tali tumefazioni del diametro di circa 4 cm, erano indolenti, a superficie irregolare, di consistenza duro parenchi-

matosa e mobili rispetto ai piani sottostanti. Venne eseguita una rimozione chirurgica radicale delle tumefazioni che risultarono istologicamente delle metastasi linfoghiandolari da neoplasia epiteliale. Sulla scorta di tale diagnosi istologica il paziente venne sottoposto a clisma opaco, radiografia del torace, esofago-gastroscopia con prelievo biotico, T C addome e pelvi che non evidenziarono altre tumefazioni linfonodali patologiche o neoplasie.

Il paziente venne quindi dimesso con terapia medica e consiglio di frequente osservazione clinica.

Nell'Ottobre '91 il paziente ritornò alla nostra osservazione per l'insorgenza di dispepsia, astenia, dolenzia addominale ed inappetenza.

Venne sottoposto a T C addome che risultò negativa per lesioni neoplastiche e ad esofago-gastroscopia che a differenza di quanto rilevato 13 mesi prima, evidenziò una vasta area ulcerativa nella parete anteriore del corpo gastrico. Nel corso del ricovero si verificò una perforazione gastrica in corrispondenza della lesione ulcerativa per cui venne eseguito un intervento chirurgico d'urgenza. Venne praticata una resezione gastrica corpo-fundica e la resezione di un segmento digiunale infiltrato dalla lesione con anastomosi gastro-digiunale su ansa alla Roux

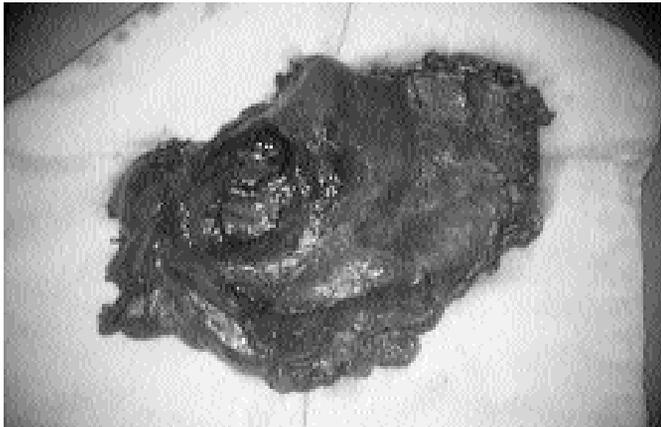


Fig. 1: caso 1: Linfoma non Hodgkin. Resezione gastrica corpo-fundica.

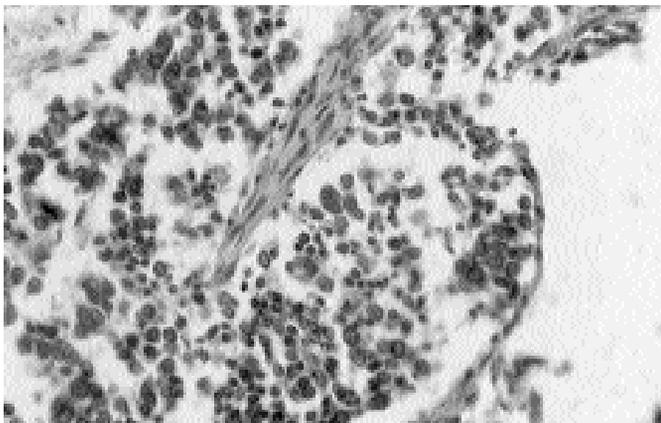


Fig. 2: caso 1: Esame istologico.



Fig. 3: caso 1: Controllo radiografico post-operatorio. Anastomosi gastro-digiunale su ansa alla Roux.



Fig. 4: caso 2: Resezione gastrica per leiomioblastoma. Controllo radiografico post-operatorio.

(Fig. 1). L'esame istologico diagnosticò un linfoma non Hodgkin di tipo T (Fig. 2). Il decorso post-operatorio è stato ottimale e non ci furono complicanze (Fig. 3). Successivamente il paziente fu sottoposto a cicli di chemioterapia; il paziente è deceduto dopo 12 mesi dall'intervento chirurgico per complicanze legate alla malattia stessa.

#### *Caso 2 - Leiomioblastoma.*

Riguarda un paziente di sesso maschile di anni 61 in trattamento da circa 4 mesi con antinfiammatori non steroidei per lombosciatalgia e da circa 6 anni con acido acetilsalicilico (100 mg/die). Nel corso del trattamento il paziente riferì episodi di melena con ricovero presso ambiente ospedaliero ed eseguì esame EGDS che evidenziò in sede antro corpo distale una formazione del diametro di circa 8 cm circolare ad ampia base d'impianto rivestita da mucosa erosa a probabile partenza sottomucosa. La biopsia non precisò la natura istologica della lesione. La T C addome confermò la presenza di tale lesione di tipo intramurale con area colliquativa centrale. Pertanto venne sottoposto ad intervento chirurgico di resezione gastro-duodenale con anastomosi gastro-digiunale su ansa alla Roux (Fig. 4). L'esame istologico poneva diagnosi di tumore stromale, varietà leiomioblastoma. Il decorso post-operatorio fu ottimale con dimissione in dodicesima giornata. Ad un follow-up clinico e strumentale a 3, 6, 12 mesi, non fu evidenziata ripresa della malattia.

#### *Caso 3 - Neoplasia endocrina multipla di tipo 1 forma incompleta: il tumore non era in sede pancreatica ma in sede gastrica.*

Nel 1994 è giunta all'osservazione una donna di 61 anni con diagnosi di nefrolitiasi da circa 6 anni e di ulcera peptica antrale da circa 4. Nell'anamnesi familiare, il decesso della madre in età giovanile per emorragia gastrica acuta e il decesso di un figlio in età neonatale per malattia intestinale non meglio precisata. Riferiva vomito profuso, dolori in regione epigastrica.

Negli esami ematochimici: ipercalcemia (12.1 mg/dl), ipofosforemia (1.8 mg/dl), elevati livelli di paratormone (220 pg/ml), ipergastrinemia (2290 pg/ml) e di PP (1350 pg/ml). Normali ACTH, TSH, LH, PRL, GH. Alle prove di stimolazione il rapporto BAO/PAO era di 0.69. L'endoscopia evidenziava lesioni peptiche attive con numerose ulcerazioni della mucosa pre- e postpilorica e sopra cardiale con mucosa iperemica e abbondante succorrea. Una successiva angiografia del tripode celiaco e della M.S. ha documentato la presenza di un piccolo nodulo ipervascolarizzato nel contesto della parete antrale. La scintigrafia delle paratiroidi mediante sottrazione Tallio-Tecnezio ha evidenziato una maggiore fissazione del radiotallio in corrispondenza del polo inferiore del lobo tiroideo destro. Lo studio T C dell'ipofisi anterio-

re è risultato negativo. L'interpretazione di questi dati ha fatto porre diagnosi di MEN-1 in p. affetta da iperparatiroidismo e sindrome di Zollinger-Ellison sostenuti da gastrinoma antrale.

Il trattamento è consistito in un primo intervento di lobectomia extracapsulare destra con rimozione dell'adenoma paratiroideo e nell'esplorazione e marcatura con clips metalliche delle altre paratiroidi. Nel postoperatorio la p. è stata sottoposta a terapia con octreotide 600 microg/die per tre mesi. A tre mesi dall'intervento i livelli della calcemia e di PTh si sono normalizzati con valori rispettivamente di 9 mg/dl e di 16.5 pg/ml. Un'endoscopia praticata in tale periodo non ha mostrato significative modifiche della situazione della mucosa gastrica. La paziente è stata quindi sottoposta a nuovo intervento chirurgico di resezione gastroduodenale e ricostruzione ad «Y» con ansa digiunale isolata. Nel postoperatorio è stata associata terapia con octreotide alla dose di 200 mcg/die in due somministrazioni giornaliere. Ciò ha comportato una ulteriore notevole riduzione dei valori della gastrinemia (al 4° mese: 100). Alla sospensione dell'octreotide ha corrisposto una modica risalita della gastrinemia che si è attestata su valori di 130.

#### *Caso 4 - Carcinoide.*

Il quarto caso di tumore primitivo dello stomaco, che qui presentiamo, è un tumore carcinoidale ricoverato nel 1992. La localizzazione di queste forme allo stomaco è piuttosto rara. Essi costituiscono lo 0.3% dei tumori gastrici, mentre la localizzazione gastrica corrisponde allo 2.5- 6.5% di tutti i carcinoidi gastro-entero-pancreatici. In questo p. di 46 anni i sintomi erano assolutamente non dimostrativi e soprattutto indiretti: anemizzazione, dispepsia, episodico senso di peso epigastrico postprandiale. Da circa un mese prima del ricovero egli aveva notato un modico calo del peso corporeo e cefalea; un episodio di tipo emorragico (ematemasi di modica entità) lo aveva costretto al ricovero. Del tutto assente ogni segno di «sindrome da carcinoidale». Ciò è perfettamente comprensibile se si considera che i carcinoidi gastrici, a differenza di quelli enterici secernenti serotonina e neurotrasmettitori del gruppo delle tachichinine (sost. p e similari), producono essenzialmente istamina. Ciò nonostante, specialmente nelle forme già trasformate in senso maligno, come nel nostro caso, sono in genere appena sfumati gli edemi, gli episodi di broncocostrizione, il flush rosso-aragosta a carta geografica su gran parte del corpo, la cefalea. L'endoscopia si è rilevata l'indagine più utile, dimostrando due noduli di colorito giallastro e di aspetto polipoide in prossimità dell'angulus, che si approfondivano nella parete gastrica fino alla tonaca sottomucosa. Eseguitone il prelievo biotico, la diagnosi strutturale è stata di: carcinoidale con grading G2. L'immunostochimica ha evidenziato la coesistenza di differenti linee cellulari contenenti istamina, ACTH, epinefrina,

gastrina, 5-idrossitriptofano. Il dosaggio serico della enolasi specifica neuronale (NSE) con metodo radioimmunologico ha rilevato una positività netta, che è patognomonica della origine neuroendocrina della neoplasia. Negativa la ricerca di metastasi epatiche. La duplicità dei noduli e la loro collocazione ci hanno indotto a scegliere una ampia resezione gastrica, con ricostruzione gastroduginale a Y» sec. Roux e linfectomia di 2° livello. Il paziente ha avuto un eccellente decorso postoperatorio, caratterizzato anche dal ritorno definitivo alla normalità del tasso di NSE. Nell'ultimo controllo eseguito a cinque anni dall'intervento il p. risultava in buona salute e apparentemente libero da malattia.

#### *Caso 5 - Diffusione per contiguità di adenocarcinoma surrenalico.*

L'ultimo caso che presentiamo è un eccezionale caso di diffusione per contiguità alla parete gastrica di un adenocarcinoma surrenalico. La donna, di 61 anni, è giunta alla nostra osservazione, nel mese di Dicembre '94, per epigastralgia con irradiazione dorsale sinistra, melena ed ematemesi. L'esame obiettivo evidenziò dolenzia epigastrica con assenza di tumefazioni addominali. Venne sottoposta ad EGDS con prelievo biotico che evidenziò una neoforazione vegetante di circa 3 cm di diametro a livello del fondo gastrico di dubbia istogenesi per atipie da neoplasia che appariva come non epiteliale. L'esame radiografico del digerente con m.d.c. identificò a livello del fondo gastrico una voluminosa neoforazione a larga base d'impianto a margini regolari con scomparsa della plicatura mucosa compatibile con tumore miogeno (Fig. 5). La paziente fu sottoposta ad intervento chirurgico di gastrectomia totale con anastomosi esofago-digiunale su ansa alla Roux e splenectomia (Fig. 6, 7). In sede d'intervento venne repertata ed asportata, una massa a sede retroperitoneale che faceva blocco con la parete posteriore dello stomaco ed in contatto con il polo superiore del rene di sinistra. Venne inoltre eseguita una resezione epatica a cavaliere del IV e V segmento, in quanto l'ecografia intraoperatoria aveva evidenziato una lesione secondaria. Istologicamente le lesioni, gastriche ed epatiche vennero diagnosticate come metastasi da carcinoma del surrene, mentre la massa adesa al polo superiore del rene risultò essere un carcinoma del surrene. La paziente venne sottoposta successivamente a chemio e radioterapia. Un follow-up clinico e strumentale a 6, 12 mesi non ha evidenziato altre localizzazioni secondarie.

#### **Discussione**

##### *Caso 1 - linfoma gastrico primitivo.*

Il carattere primitivo dei linfomi gastrici è definito dalla loro localizzazione gastrica, esclusiva o preponderante,



Fig. 5: caso 5: Esame radiografico del digerente: neoforazione a larga base di impianto del fondo gastrico.

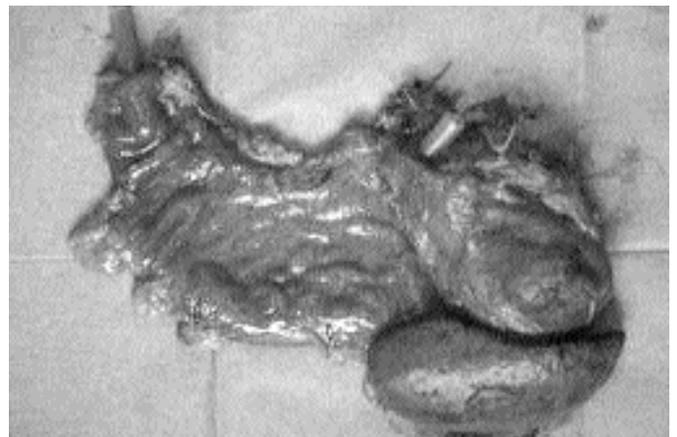


Fig. 6: caso 5: Gastrectomia totale e splenectomia.

senza coinvolgimento dei linfonodi periferici. I linfomi gastrici primitivi (LGP), molto più rari delle localizzazioni gastriche secondarie, sono il gruppo più numeroso dei linfomi Extragangliari Primitivi (LEP). Si tratta di linfomi maligni non Hodgkin, in grande maggioranza dei linfomi B. Molto rari sono i linfomi T e associati ad una enteropatia. Eccezionali sono nello stomaco i linfomi di Burkitt e la malattia di Hodgkin. Studi molto recenti hanno dimostrato le particolarità fisiologiche e la filiazione alle cellule linfoidi della mucosa (MALT:



Fig. 7: caso 6: Controllo radiografico della anastomosi esofago-digiunale su ansa alla Roux.

mucosa associated lymphoid tissue). Questa varietà di linfomi viene oggi posta in relazione con il vecchio gruppo dei «linfomi gastrici di debole malignità ad evoluzione lenta e locale». Tale gruppo includeva anche gli «pseudolinfomi» la cui malignità, in seno alle proliferazioni polimorfe era riconosciuta con le tecniche di immunostochimica (3).

La dimostrazione della possibilità della loro trasformazione in «linfomi ad alto grado di malignità» ad evoluzione aggressiva, ha costituito una tappa importante per la concezione unicistica dell'insieme degli LGP sul piano nosologico e istopatologico, facendo riconoscere anche la necessità di nuove strategie per la diagnosi e la terapia.

La sintomatologia clinica è quasi sempre aspecifica; i sintomi di esordio, molto tardivi, sono nel 70% dei casi dispepsia ed epigastralgia, nel 15-40% calo ponderale, astenia, anemia(24).

Il paziente da noi osservato ha lamentato solo 13 mesi dopo la linfectomia inguinale, astenia, inappetenza e dolore addominale con una rapida progressione verso un quadro di addome acuto per la perforazione gastrica sopraggiunta. Naturalmente può essere difficile porre diagnosi differenziale con altre neoplasie mesenchimali o anche con la stessa ulcera gastrica. Nel nostro caso l'EGDS mostrava una lesione ulcerativa nella parete anteriore del corpo gastrico che risultò poi essere all'esame istologico un linfoma. L'esame endoscopico è stato senz'altro il più efficace ai fini della diagnosi di sede e anche di natura. La T C è stata di grande ausilio soprattutto per la valutazione dell'estensione extragastrica della malattia e quindi per la stadiazione. Nel caso descritto la T C risultò negativa per lesioni secondarie; il paziente venne classificato in stadio 4 per le metastasi linfoghiandolari cutanee secondo lo schema Ann Arbor. Due schemi di stadiazione sono oggi comunemente impiegati: lo schema Ann Arbor modificato da Mushoff, valido sia per le forme H che non H, per le forme lin-

fatiche che extralinfatiche, e il sistema TNM modificato da LIM che valuta in modo più dettagliato il grado di estensione d'organo del linfoma primitivo gastrico attraverso la suddivisione del I stadio nei sottogruppi A-B-C.(24).

Il trattamento del linfoma gastrico si avvale della chirurgia, della chemio e radioterapia. Lo stadio della malattia detta la strategia terapeutica. Per gli stadi IE e IIE la terapia chirurgica resettiva è l'approccio di elezione (secondo le maggiori casistiche) con eventuale chemio e radioterapia complementari in relazione alla diffusione locale della malattia. Per quanto riguarda l'entità della resezione gastrica non vi è accordo unanime: secondo la scuola giapponese di Sano, negli stadi IE-IIE, la strategia terapeutica prevede la gastrectomia totale più linfectomia associata o meno alla chemioterapia in caso di metastasi linfonodali. La sua casistica di 50 pazienti ,stadio I e IIE, ha una sopravvivenza a 5 anni dell'85.6%; di uguale veduta è Bajamonte (3) mentre De Bernardinis (13) e Del Gaudio (5) sono fautori della gastroresezione considerando la gastrectomia totale eccessiva. L'utilizzo della chemioterapia come trattamento di prima scelta negli stadi IE e IIE è discussa in diverse casistiche: Maor ed altri (19,20), (34 pz stadio IE), Thaal et altri registrano una sopravvivenza a 5 anni del 70% circa solo con l'utilizzo di cicli di chemioterapia (CHOP) eventualmente associata a radioterapia. Di contro molti autori( Roukos, Enke) considerano tali casistiche poco significative (pochi casi, breve follow-up) ai fini di considerare valida la sola chemioterapia. Per gli stadi III e IV il protocollo terapeutico si articola sull'utilizzo di cicli di polichemioterapia associati o meno a radioterapia. L'intervento chirurgico trova indicazione palliativa in caso di emorragie, occlusioni ecc. Tali complicanze possono essere indotte sia dalla chemio che dalla radio per cui secondo la letteratura e la nostra esperienza, anche negli stadi III, IV il trattamento chirurgico, anche se solo riduttivo, è da considerarsi come primo approccio (3, 5, 9, 10, 13, 15, 23).

D'altra parte, nel caso da noi osservato, il trattamento chirurgico è risultato di necessità per l'avvenuta perforazione gastrica.

Non risulta ancora chiara l'associazione di lesioni cutanee antecedenti alla manifestazione gastrica e di dubbia istogenesi (metastasi a cellule neuroendocrine?), e se esse siano da riferire ad un altro tumore, o piuttosto siano da considerarsi come metastasi linfatiche del linfoma gastrico rimasto occulto per altri 13 mesi dal loro rilievo e non evidenziato neanche dalla struttura istologica di tipo epiteliale che i linfonodi avevano dimostrato.

#### Caso 2 - Leiomioblastoma.

Come anche il nostro caso conferma, la sintomatologia dei tumori stromali (Gist) è alquanto aspecifica: spesso sono silenti con numerosi casi (55-75%) (1) che non

sono oggetto di diagnosi pre-operatoria dando sintomatologia solo quando raggiungono dimensioni maggiori (oltre i 4 centimetri), con ulcerazione della mucosa sovrastante, responsabile di emorragia e quindi di anemia in una percentuale di casi di circa il 40%, o associandosi ad una sintomatologia aspecifica quale il dolore addominale crampiforme o gravativo, la dispepsia, il dimagrimento, le alterazioni dell'alvo. In una percentuale minima di casi l'esordio può essere rappresentato da sintomi legati ad occlusione e perforazione. Il paziente (caso 2) da noi osservato lamentava melena ed anemia dovute all'ulcerazione della mucosa sovrastante la lesione come dimostrato dall'EGDS.

La diagnosi è avvenuta occasionalmente: i sintomi e segni erano aspecifici e la possibilità di accrescimento endo-gastrico rende conto della necessità di molteplici accertamenti strumentali. Le indagini radiologiche contrastografiche hanno evidenziato alterazioni del profilo della parete gastrica e difetti di riempimento per la protusione della neoplasia: l'ulcerazione al di sopra della lesione ha fatto cogliere il tipico « the bull's eye sign » (3). L'ecografia e la T C hanno permesso di apprezzare meglio la lesione a prevalente sviluppo extraluminale e di valutare le caratteristiche solide, i limiti in rapporto alla parete gastrica, l'aspetto e l'eventuale metastasi epatica. Nel nostro caso la T C confermò la diagnosi di lesione intramurale e non mostrò la presenza di lesioni secondarie. D'altra parte la TAC e la TAC spirale permettono di inquadrare sia la sede sia la natura della lesione in percentuali variabili dal 30 al 70% dei casi. L'endoscopia, di notevole importanza, ha permesso una buona valutazione delle lesioni endogastriche soprattutto se associata ad eco-endoscopia e a biopsia della lesione. Quest'ultima quasi mai è dirimente (così come nel nostro caso): una corretta diagnosi è possibile solo dopo l'esame anatomico-patologico della parte asportata (immunoistochimica, M.E.). L'esame estemporaneo è risolutivo solo nel caso di elevato indice mitotico in cui è possibile la diagnosi di leiomioma (18, 25). La diagnosi differenziale tra forme benigne e maligne è spesso complessa anche sul piano chirurgico, con difficoltà di inquadramento circa le potenzialità di recidiva locale e metastasi. D'altra parte anche le classificazioni utilizzate si diversificano tra loro: esistono infatti differenze tra la classificazione di Suster del 1966 (tumori di derivazione miogena, neurogena, misti, indifferenziati) ed altre che individuano tra i Gist forme benigne di derivazione muscolare, neurale, mista (lipomi, leiomiomi, angiomi, neurinomi) e forme maligne: di derivazione neurogena (Gant), di derivazione delle cellule pace maker di Cajal (Gpact) indifferenziati (12).

Il trattamento chirurgico dei tumori miogeni rappresenta spesso l'unica opzione terapeutica. L'entità della resezione dipende dalle dimensioni, natura e sede del tumore. Nelle forme francamente benigne (leiomiomi) di piccole dimensioni è proposta la resezione per via endoscopica, anche se essendoci una alta percentuale di tumo-

ri sottomucosi non sempre essa è possibile o scevra da complicanze quali perforazioni. Per lesioni maggiori di 2-3 cm viene proposta in letteratura l'enucleoresezione della stessa. Anche nel caso che abbiamo riportato è stata eseguita una enucleoresezione della lesione con anastomosi gastro-digiunale su ansa alla Roux.

Terapie complementari quali la radio e chemioterapia sembrano avere scarsa indicazione ed efficacia non migliorando la prognosi dei pazienti. Nei Leiomiomi è indicata nei casi a stadio 0, I la gastrectomia totale; chemio e radioterapia hanno poca efficacia nei tumori non asportabili.

I criteri prognostici più utilizzati dalla letteratura sono rappresentati generalmente dalle dimensioni del tumore, dal pleiomorfismo nucleare, dall'indice mitotico, dalla DNA ploidia, dal grado di invasione; la sopravvivenza a 5 anni si attesta tra il 20 ed il 60% con risultati migliori nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico; le recidive locali non impediscono reinterventi, le metastasi sono prevalentemente endogene e quindi soprattutto epatiche e polmonari.

*Caso 3 e caso 4 - Neoplasia endocrina multipla di tipo I forma incompleta (il tumore non era in sede pancreatica ma in sede gastrica) e carcinoide.*

I carcinoidi a localizzazione gastrica sono alquanto rari. Il primo caso di carcinoide gastrico fu descritto nel 1923 da Askanazy; nel 1961 Christo Doulopoulos e Klatz riportarono i primi due casi di sindrome da carcinoide (18). La massima incidenza è compresa tra i 50 e 70 anni. Si distinguono 3 tipi di carcinoidi gastrici:

- 1) tipo I associato a gastrite cronico-atrofica di tipo A e ad anemia perniciosa. Vi è ipergastrinemia, sono molto rari e sono benigni;
- 2) tipo II sono carcinoidi associati alle neoplasie multiendocrine come MEN 1 e sindrome di Zollinger Ellison;
- 3) tipo III sono carcinoidi sporadici, sono i più rari, non dipendono dall'entità della secrezione gastrinica. Sono per lo più maligni con possibili metastasi nel 60% dei casi. Hanno dimensioni notevolmente superiori da 3 ad 8 volte rispetto ai carcinoidi associati ad ipergastrinemia.

I carcinoidi del tipo I e II sono unici o multipli; spesso sono di piccole dimensioni e si sviluppano sulla mucosa del fondo gastrico. Sono frequentemente latenti, scoperti occasionalmente durante una endoscopia. Sono poco invasivi interessando per lo più la mucosa e la sottomucosa gastrica. Si riscontrano nel 71% dei pazienti con atrofia gastrica e nel 12% dei pazienti con sindrome di Zollinger Ellison. La sintomatologia è spesso aspecifica: solo raramente si associano ad una sindrome da carcinoide (flushing, diarrea etc.).

Importante in questi casi il dosaggio dell'acido 5-HAA urinario e della serotonina sierica. La ecoendoscopia con-

Tab. I – DIFFERENZE TRA CARCINOIDI SPORADICI E CARCINOIDI LEGATI AD IPERGASTRINEMIA

	<i>Sporadici</i>	<i>Associati ad ipergastrinemia</i>
Gastrite cronica atrofica	Assente	Presente
Iperplasia cellule endocrine	Assente	Presente
Associazioni genetiche	Nessuna	MEN
Dimensione	Variabile	Piccoli
Multifocalità	Singoli	Multipli
Comportamento e trattamento	Aggressivo, no antrectomia	Benigno, si antrectomia

sente di poter diagnosticare tumori gastroenterici anche di 2-3 mm; la ecografia, la TAC e la RNM rivestono un particolare ruolo nello studio delle metastasi epatiche. Le tecniche agiografiche in passato sono state frequentemente utilizzate in associazione a test di stimolo, con accuratezza diagnostica che però si attestava intorno al 70%. Il cateterismo venoso percutaneo transparietoe-patico pur avendo una maggiore sensibilità diagnostica (90%) non sempre riesce a precisare la sede di insorgenza neoplastica. Maggiori possibilità sono offerte oggi dalla scintigrafia con octreotide (Octreoscan) in grado di evidenziare tumori di dimensioni limitate con recettori per la somatostatina. I carcinoidi hanno lenta evoluzione e possono regredire spontaneamente. Il trattamento si avvale della chirurgia e della ormono-terapia. L'indicazione chirurgica dipende dall'età del paziente, dal numero e dalle dimensioni del tumore; in genere per i tumori di piccole dimensioni è sufficiente l'exeresi endoscopica; per neoplasie di grandi dimensioni, multipli e invasivi, è indicata la gastrectomia totale. L'ormonoterapia è utile nel controllo della sintomatologia clinica. La somatostatina e i suoi analoghi (octreotide) riducono il flushing nel 70% dei casi e la diarrea nel 60% e in alcuni casi riducono anche le dimensioni della neoplasia (2, 4, 19, 26). I carcinoidi di Tipo III sono anche detti sporadici per la loro scarsa incidenza.

Microscopicamente si presentano come una struttura cordone compatta fatta di piccole cellule con indice mitotico elevato e con zone di necrosi ed atipie cellulari. Essi si rivelano soprattutto per dolore addominale, vomito, emorragia digestiva ed alterazione dello stato generale. La diagnostica strumentale si avvale della eco-endoscopia e della T C soprattutto per la valutazione di lesioni secondarie.

La prognosi dipende dall'estensione e sede della neoplasia, dalla differenziazione cellulare, grado di invasione tumorale e dalla presenza di metastasi. Il trattamento chirurgico rappresenta la scelta ideale. Se la neoplasia è inferiore ad 1 cm (N1 =2.4%) si attua una exeresi endoscopica purchè la lesione sia pedunculata. In caso di lesioni comprese tra 1-2 cm è indicata la resezione gastrica e il curettage linfonodale. Se la neoplasia ha dimensioni maggiori di 2 cm è indicata la gastrectomia totale con linfectomia. L'exeresi di metastasi epatiche è giustificata soprattutto in caso di sindrome da carcinoide ed in caso di metastasi unica. Vi può essere indicazione alla che-

mio *elo* radioterapia in caso di chirurgia palliativa o recidiva.

In queste forme a localizzazione gastrica (o colica) la sopravvivenza media a 5 anni dall'intervento è di circa il 60%, a differenza di quelli a localizzazione appendicolare, ileale o rettale nei quali la sopravvivenza è maggiore (80%) probabilmente in relazione alla maggiore precocità della diagnosi.

Il gastrinoma (23) ha una incidenza molto bassa (1-4 casi all'anno per milione di persone). È il tumore più frequente nell'ambito della MEN 1; è maligno in oltre il 50% dei casi. La ipergastrinemia associata causa dolenzia addominale da malattia peptica e diarrea. La diagnostica si avvale delle stesse metodiche descritte per i carcinoidi. Le indicazioni al trattamento variano dalle enucleosezioni per i piccoli gastrinomi duodenali alle resezioni gastriche o alla gastrectomia per i gastrinomi irreperibili, associando la linfadenectomia in caso di infiltrazione linfonodale manifesta all'intervento chirurgico. Nella MEN 1 in età non pediatrica è indicata in prima istanza la paratiroidectomia o se indifferibile un trattamento chirurgico combinato sotto supporto farmacologico.

#### *Caso 5 - Diffusione per contiguità di adenocarcinoma surrenalico.*

A conferma di quanto detto, il quadro clinico e strumentale apparivano compatibili con un tumore miogeno e in realtà solo all'esame istologico definitivo si diagnosticava come metastasi da carcinoma del surrene che ha richiesto un intervento chirurgico più demolitivo. L'interessamento metastatico dello stomaco è molto raro, in letteratura è riportata una review di 473 autopsie alla Kejo University dal 1958 al 1987 che evidenziava 16 casi di metastasi gastrica e solo in 2 casi i pazienti erano sintomatici (17).

Un solo caso di metastasi gastrica da carcinoma renale è riportato in letteratura (D'Amato 1994), nessun caso da carcinoma surrenalico (11).

Tra i rari tumori secondari dello stomaco, riferiti nella Letteratura chirurgica e non riscontrati solo in rilievi autoptici, il nostro è l'unico caso di diffusione a partenza dal surrene. Completano il quadro dei tumori gastrici rari quei tumori del sistema nervoso autonomo

del tratto gastro-intestinale, localizzati principalmente allo stomaco. Furono descritti per la prima volta da Herrera e Coll. nel 1981 (14).

Microscopicamente le cellule hanno una struttura simile a quella dei neuroni con processi citoplasmatici e granuli neurosecretori, sono positivi alla Vimentina ed alla enolasi neurone specifica. In questo gruppo si annoverano i Ganglioneuromi, gli Schwannomi, i neuroblastomi ed altri più rari (25).

Tra i tumori di origine nervosa gli Schwannomi sono i più frequenti interessando soprattutto la IV e V decade, raramente hanno una evoluzione maligna. Non sembrano prediligere una porzione gastrica in particolare. Hanno una crescita lenta, intramurale e raramente sono esogastrici. La sintomatologia è alquanto aspecifica, dipende dalla sede, dimensione del tumore ed eventualmente dalla presenza di complicanze associate. Gli schwannomi possono esordire con emorragie digestive, sindromi dispeptiche, dolore ecc. Le indagini strumentali tradizionali (Rx digerente, T.C, endoscopia, ecografia ecc.) consentono un diagnosi di sospetto. Lo studio istopatologico sul materiale chirurgico consente la diagnosi definitiva grazie anche all'utilizzo dell'immunoistochimica: gli schwannomi sono positivi per la proteina S-100, per l'Enolasi Specifica Neuronale ecc. La classificazione di Antoni (1936) divide gli schwannomi in tipo A (fascicolato), B (reticolare), C (epitelioidi). Vengono descritti in letteratura alcuni casi di schwannomi associati alla malattia di Von Recklinghausen (13). Non è ancora chiara la reale incidenza di degenerazione di tali neoplasie. La terapia è chirurgica e dipende dalle dimensioni, sede e natura della lesione. Per le forme francamente benigne e di piccole dimensioni è indicata la tumorectomia. Silecchia et altri riportano in letteratura un caso di schwannoma sanguinante del fondo gastrico tratto con resezione della lesione per via laparoscopica (27). Sedi particolari, dimensioni rilevanti possono richiedere una resezione gastrica. Nelle forme maligne è indicata la gastrectomia totale con linfectomia R1/R2.

## Conclusioni

Le forme primitive neoplastiche non epiteliali dello stomaco hanno mostrato un relativo aumento di incidenza sia per la concomitante diminuzione delle neoplasie epiteliali sia per i progressi delle indagini diagnostiche, in grado di evidenziare lesioni precoci senza impegno sistemico. Al riguardo la diffusione dell'endoscopia e delle analisi istochimiche ed immunologiche sui frammenti biotici prelevati, l'attuale ruolo dell'ecoendoscopia per gli studi di profondità di strato della parete gastrica con elevati valori di sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica, permettono un migliore approccio di studio delle neoplasie gastriche non epiteliali. La rarità di queste neoplasie, dei carcinoidi, dei tumori neuroendocrini, delle sindromi poliendocrine e dei tumori gastrici seconda-

ri, non permette di poter analizzare con certezza dei fattori in grado di ipotizzare criteri predittivi di una storia naturale e di comportamento certamente maligni. Nei GIST diversi Autori hanno cercato di utilizzare alcune caratteristiche quali la estensione della necrosi, la cellularità, il pleomorfismo nucleare, l'aneuploidia, le dimensioni e l'indice mitotico, le alterazioni genetiche. L'associazione di alcuni di questi fattori potrebbe correlarsi alla prognosi ed alla comparsa di metastasi a distanza. D'altra parte l'eterogeneità dei tumori rari dello stomaco evidenzia alcune differenze di impostazione terapeutica e dei trattamenti integrati. Nei linfomi, come già sottolineato in precedenza, la terapia chirurgica resettiva è indicata negli stadi iniziali (IE e IIE), associata eventualmente a chemio e radioterapia in relazione alla diffusione locale della malattia, con maggiori sostenitori della resezione gastrica rispetto alla gastrectomia totale. Per gli stadi più avanzati (IIIE e IVE) vengono utilizzati cicli di polichemioterapia associati o meno alla radioterapia, lasciando alla chirurgia un ruolo in corso di complicanze emorragiche o occlusive. Differente è l'impostazione terapeutica per i GIST, ove la chirurgia rappresenta l'unico trattamento, non essendovi miglioramenti prognostici, per le caratteristiche biologiche delle neoplasie, con la radio e chemioterapia lasciando quindi aperto il dibattito sulle strategie ed i protocolli da mettere a punto ad esempio nelle recidive locali e nelle metastasi.

## Riassunto

La diminuzione della incidenza del cancro dello stomaco per una migliore sorveglianza dei pazienti, ha permesso di rilevare assieme a forme iniziali anche forme di diversa origine cellulare. Le difficoltà di diagnosi differenziale, i diversi approcci terapeutici, chirurgici ed integrati, rendono tali neoplasie ancora difficilmente inquadrabili in protocolli di trattamento. Riferiamo la nostra esperienza in 5 casi clinici giunti alla nostra osservazione per 4 diversi tipi istologici: linfoma, leiomioblastoma, carcinoide, gastrinoma. Ad essi è stato aggiunto un raro caso di coinvolgimento secondario dello stomaco da parte di un adenocarcinoma del surrene.

Nei *linfomi* la terapia chirurgica resettiva è indicata negli stadi iniziali (IE e IIE), associata eventualmente a chemio e radioterapia in relazione alla diffusione locale della malattia, con maggiori sostenitori della resezione gastrica rispetto alla gastrectomia totale. Per gli stadi più avanzati (IIIE e IVE) vengono utilizzati cicli di polichemioterapia associati o meno alla radioterapia, lasciando alla chirurgia un ruolo in corso di complicanze emorragiche o occlusive. Differente è l'impostazione terapeutica per i GIST, ove la chirurgia rappresenta l'unico trattamento, non essendovi miglioramenti prognostici, per le caratteristiche biologiche delle neoplasie, con la radio e chemioterapia. Per quanto riguarda i carcinoidi, il trattamento chirurgico rappresenta la scelta ideale, con alcu-

ne indicazioni per chemio e radioterapia in caso di chirurgia palliativa o recidiva. Si evidenzia infine la rarità tra i tumori rari dello stomaco, del caso di diffusione a partenza dal surrene descritto dagli autori.

I nostri protocolli diagnostici e terapeutici vengono analizzati e confrontati con quelli forniti dalla letteratura.

Parole chiave: Tumori gastrici rari, linfoma, leiomioblastoma, carcinoide, gastrinoma.

## Bibliografia

- 1) Andreoni B., Biffi R., Pozzi S., Mazzarol G., De Pas T., De Braud F.: *Tumori stromali gastrointestinali: trattamento interdisciplinare*. Atti Società Italiana di Chirurgia, Vol. 2 pag. 112, 1999.
- 2) Ardit S., Nosadini A., Ferrini M., et al.: *Il carcinoide gastrico*. Chirurgia, 2:425-429, 1989.
- 3) Bajamonte G., Giuliano V., Scerrino G.: *Gastropatie rare*. Atti Società Italiana di Chir, vol. 3 pag. 3, 1995.
- 4) Belaiche J., Chagnon L.P., Launay J.M., Cattan D.: *Tumeurs carcinoids digestives*. EMC, 60:9087-9092, 1987.
- 5) Boschi L., Del Gaudio G.A.: *Il linfoma gastrico primitivo*. Minerva Chir, 50,319-323, 1995
- 6) Cafferati M., Roberti L., Ghersi T., et al.: *Gastric schwannoma*. Minerva Chir, 52(7-8):959-61, 1997.
- 7) Cappelletti S., Anulli F.: *Il leiomioma gastrico: considerazioni su di un caso clinico*. Chir, 11:59-61, 1990.
- 8) Casetti T., Tampieri I.: *L'endoscopia nel linfoma gastrico*. Chir, 11,457-458, 1990.
- 9) Connors J., Wise J.C.: *Management of gastric lymphoma*. Am J Surg, 127:102-8, 1979.
- 10) C. Crisci: *Il linfoma primitivo dello stomaco*. In: F. Mazzeo, P. Forestieri: *I tumori dello stomaco*, Napoli, Soc. Ed. Scientifica, 309-339 1989.
- 11) Damato A., Casagrande M., Nigri G., De Milito M., et al.: *Metastasi gastrica metacrona da carcinoma renale*. Chirurgia Gastroenterologica. vol. 28, n. 2, pp. 153-56, 1994.
- 12) D'Amato A., Montesani C., Ribotta G.: *Tumori stromali gastrointestinali (G.I. S.T.). Significatività della clinica e della diagnostica pre-operatoria*. Atti della Società Italiana di Chirurgia, vol. 2 p. 116, 1999.
- 13) De Bernardinis G., Agnifili A.: *Neoplasie gastriche rare non epiteliali*. Atti società Italiana di Chirurgia. vol. 3 p. 23, 1995.
- 14) Fluckiger R., Wegmann W., Huber A.: *Tumor of the gastrointestinal autonomic nervous sistem*. Chirurg, 67(4):371-9, 1996.
- 15) Frazee R.C., Roberts J.: *Gastric Lymphomas treatment*. Surg Clin N Am, 72,423-431, 1992.
- 16) Guglielmetti D., Orselli G.: *Considerazioni sul leiomiomasarcoma gastrico, rara neoplasia non epiteliale*. Chir, 13:85-87, 1992.
- 17) Asegawa N., Yamasawa F., Kanazawa M., et al.: *Gastric metastasis of primary lung cancer*. Nippon, Kyobu, Shikkan, Gakkai, Zasshi, 3 (11) 90-6, 1993.
- 18) Ippoliti A., Gioffrè F., Bellucci N., et al.: *I tumori miodi dello stomaco*. Chir, 10:255-261, 1989.
- 19) Moreaux J., Martin E., Saliou Ch.: *Les tumeurs carcinoides et carcinomes neuro-endocrines de l'estomac*. Ann Chirur, 51, n. 2, 1997.
- 20) Maor M.H., Velasquez W.S., et al.: *Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin Lymphoma*. J Clin Oncol, 8:266-71, 1990.
- 21) Marrano D.: *Tumori stromali gastrointestinali*. Atti Società Italiana di Chirurgia, vol.2, p.105, 1999.
- 22) Musshoff K.: *Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin Lymphome*. Strahlentherapie, 153:218-21, 1977.
- 23) Percopo V.: *I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici*. Edises, 1995.
- 24) Romeo G., Russo A., Giovinetto A., et al.: *Tumori linfomatosi dello stomaco: risultati terapeutici*. Atti 82° Congresso Soc. It. Chir., Roma, 881-88, 1980.
- 25) Salomo-Rikala M., EI-Rifai W., Lahtinen T., et al.: *Different patterns of DNA copy number changes in gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and schwannomas*. Hum Pathol, 29(5):476-81, 1998.
- 26) Sanders R.J.: *Carcinoids of the gastro-intestinal tract*. Springfield, C,C, Thomas, 1983.
- 27) Silecchia G., Matera A.: *Laparoscopic resection of gastric schwannoma*. J Laparoend Surg Tech, 7,4:257-263, 1997.
- 28) Stout A.P.: *Bizarre smooth muscle tumor of the stomach*. Cancer, 15:400-409, 1962.
- 29) Tosi F., Branchini L., Massazza G.: *Tumori parietali benigni dello stomaco*. Minerva Chir, 35:473-490, 1980.

Autore corrispondente:

Dr. R. RUGGIERO  
Via Chiatamone, 57  
80121 - NAPOLI  
Tel. 081-5761986

