

## Problemi stadiativi nell'adenocarcinoma del cardias

G. DE' MANZONI

L'adenocarcinoma del cardias (AC), una volta considerato tumore raro, è attualmente la neoplasia che ha il ritmo di crescita di incidenza più rapido negli Stati Uniti (la crescita annuale è intorno al 20%) e questo trend è confermato anche in Europa con picchi di 7 casi ogni 100.000 persone come riportato in Gran Bretagna (1).

Nonostante quindi l'indubbia attualità di questa patologia, l'AC costituisce tuttora un problema sia classificativo che stadiativo. La maggior parte degli autori infatti lo considera come una distinta patologia, ma questa posizione non è rispecchiata dall'attuale stadiazione TNM né dell'UICC né dell'AJCC, dove la neoplasia cardiaca non ha una propria classificazione ma viene classificata come esofagea o gastrica a seconda che più del 50% della massa sia a carico dell'uno o dell'altro organo. È intuitivo come una simile definizione sia apparentemente semplice e probabilmente comoda, ma in realtà non rispecchia la peculiare e complessa diffusione neoplastica di questa neoplasia posta al confine fra torace ed addome, e non è quindi di utile applicazione nella pratica clinica. Per questo motivo negli ultimi anni sono sempre più frequenti gli autori (2, 3) che ritengono necessario arrivare alla formulazione di una stadiazione specifica per l'AC che fotografi con più appropriatezza la peculiarità di questo tumore e faciliti in questo modo standardizzazione e confronto dei risultati.

### Classificazione della estensione longitudinale

Il primo problema da affrontare al momento della diagnosi e della stadiazione dell'AC riguarda la corretta definizione dell'estensione longitudinale della neoplasia. Siewert ha tentato di risolvere questo problema proponendo una classificazione che divide l'AC in tre tipi a seconda che il centro della neoplasia sia a livello esofageo (tipo I), alla giunzione esofago-gastrica (tipo II) o sottocardiale (tipo III) (4, 5). Mentre può essere semplice l'attribuzione al tipo I di una neoplasia con il centro situato a livello dell'esofago terminale e associata presenza di esofago di Barrett, oppure classificare come tipo III una neoplasia a partenza chiaramente sottocardiale, la corretta definizione del tipo II può creare non pochi problemi. Il tipo II, definito da Siewert come neoplasia centrata a livello della giunzione esofago-gastrica, viene infatti trattato da alcuni come una neoplasia gastrica (gastrectomia totale e resezione esofagea per via solo addominale) e da altri come neoplasia esofagea (esofagectomia secondo Ivor-Lewis). È verosimile che questa controversia nella scelta del trattamento nasca dal fatto che i cancri raggruppati nel tipo II non sono omogenei dal punto di vista di diffusione neoplastica e richiedono di conseguenza una diversa strategia operatoria.

Per superare queste difficoltà classificative è necessario pensare ad uno studio mirato su questo tipo di neoplasie con valutazione precisa dell'entità di coinvolgimento dell'esofago e dello stomaco. Questa analisi consentirebbe di chiarire se in realtà il tipo II racchiuda due diverse neoplasie con diffusioni linfonodali differenti: una con invasione prevalente esofagea, che richiede un trattamento per via transtoracica, e una a prevalente diffusione gastrica in cui l'approccio solo addominale è più che sufficiente.

Al momento attuale la corretta definizione del tipo II rimane molto controversa e le scelte chirurgiche risentono di questa incertezza classificativa con approcci – come detto – influenzati più da abitudini di scuola che da reali dati scientifici. Molto probabilmente la classificazione di Siewert, che ha il merito di avere per la prima volta tentato di schematizzare la neoplasia cardiale, necessita di una revisione ed un possibile miglioramento potrebbe nascere da una valutazione più oggettiva dell'estensione longitudinale del tumore, basata su precise misurazioni in centimetri del coinvolgimento sia dell'esofago che dello stomaco usando esofagogastrosopia ed endosonografia (6).

## Classificazione di T

Al momento attuale la profondità di invasione della neoplasia (pT), il coinvolgimento linfonodale (pN) e la presenza di metastasi a distanza (M) sono senza alcun dubbio i principali fattori prognostici nell'AC, per cui un sistema stadiale specifico di questa patologia deve per forza basarsi, oltre che sulla classificazione topografica e la valutazione della presenza o assenza di tumore residuo dopo chirurgia (parametro R), su questi tre parametri.

Per quanto riguarda il pT1, la classificazione applicata attualmente nel carcinoma gastrico con la suddivisione in pT1a o pT1b a seconda dell'invasione della sola mucosa o anche della sottomucosa si adatta bene anche all'AC. Stesso discorso vale anche per il pT4, dove si presuppone la presenza di invasione di organi vicini accertata con esame istologico su prelievi mirati nelle zone di sospetta infiltrazione nel corso dell'intervento chirurgico.

Maggiori controversie nascono invece nella definizione dei tumori localmente avanzati (pT2 e pT3). Nel cancro dello stomaco questi due gruppi di malati presentano significative differenze di sopravvivenza e vanno tenuti distinti; la situazione è invece diversa nell'AC dove le prognosi dei casi pT2 o pT3 sono quasi sovrapponibili (4). Questo fenomeno va attribuito al fatto che a livello della giunzione esofagogastrica la presenza della sierosa peritoneale è limitata alla parete anteriore; i tumori pT2 e pT3 del cardias coinvolgono entrambi a tutto spessore la parete dell'organo e l'unica differenza è legata alla presenza nel pT3 di coinvolgimento della limitata zona di sierosa che ricopre il cardias. Questa infiltrazione però, diversamente da ciò che avviene nel cancro dello stomaco, non ha ricadute sulla prognosi probabilmente causa del basso numero di casi con cellularità peritoneale positiva o che tendono a recidivare come carcinomi peritoneali (7).

Una stadiazione specifica dell'AC dovrà tenere conto di queste osservazioni e probabilmente raggruppare i pT2/pT3 in un'unica categoria.

## Classificazione di N

Mentre nel carcinoma gastrico il peso prognostico della profondità di invasione della parete da parte del tumore e del coinvolgimento linfonodale sono sovrapponibili, nell'AC in molte esperienze la presenza di coinvolgimento linfonodale è preponderante nell'influenzare la prognosi prescindendo dal pT della neoplasia, avvicinandosi in questo al comportamento del carcinoma esofageo. Nell'AC di tipo I e II la classificazione del coinvolgimento linfonodale ricalca attualmente quella esofagea con definizione dei pazienti come pN0 o pN+ sulla base rispettivamente dell'assenza o presenza di metastasi linfonodali; all'interno del gruppo di casi pN+ non vi è alcuna ulteriore differenziazione prognostica sulla base della sede o del numero dei linfonodi positivi, come avviene nella stadiazione del carcinoma gastrico, applicata invece, con ulteriore confusione classificativa, ai pazienti affetti da AC di tipo III (8).

In effetti sono ormai numerose le esperienze che hanno dimostrato che, come in altri carcinomi (stomaco, retto, ecc.), anche nell'AC il numero di linfonodi positivi ha un impatto sulle possibilità di sopravvivenza e vi è un significativo peggioramento prognostico in particolare nei pazienti che presentano più di 3-6 linfonodi positivi (9, 10). Il cut-off migliore è ancora discusso ma non vi sono dubbi che all'interno dei pazienti con linfonodi positivi andrebbe introdotta una differenziazione a seconda del numero, superando la semplice distinzione tra pazienti con linfonodi positivi o negativi che appare raggruppare categorie troppo ampie.

Meno studiato nell'ambito dell'AC, soprattutto di tipo I e II, è invece il ruolo della sede delle metastasi linfonodali in rapporto alla prognosi. Mentre questa stretta correlazione è indiscutibile

nel cancro gastrico, tanto da costituire la base della classificazione giapponese, nel cancro del cardias le esperienze sono più limitate e mancano ancora dati definitivi.

Nella nostra esperienza su un discreto numero di casi, abbiamo visto come anche la sede delle metastasi oltre al numero costituisca un marker prognostico molto significativo: per esempio, la prognosi di pazienti con metastasi ai linfonodi di secondo livello (arteria gastrica sinistra, tri-pode, splenica, epatica) è pessima anche in presenza di un numero di linfonodi coinvolti inferiore a 6. Per questo motivo è probabile che la migliore classificazione di diffusione linfonodale per l'AC debba prendere in considerazione sia il numero che la sede delle metastasi linfonodali. Sulla base delle curve di sopravvivenza la nostra proposta, che andrà chiaramente validata da altre esperienze, è quella di suddividere il pN in quattro classi: pN0, pN1 che raggruppa i casi con metastasi in meno di 7 linfonodi e/o ai linfonodi di primo livello, pN2 per i pazienti con un numero di linfonodi positivi > 6 oppure localizzati nel secondo livello linfonodale e, infine, i cosiddetti M1a che sono i pazienti con metastasi linfonodali nei linfonodi extraregionali (paraorticici) (11).

## **Conclusione**

L'assenza di una specifica classificazione dell'adenocarcinoma del cardias costituisce al momento attuale un ostacolo nella comparazione corretta delle diverse esperienze riferite in letteratura e spesso crea problemi nella trasposizione dei dati delle ricerche alla pratica clinica. In considerazione del notevole aumento di incidenza di questa patologia, sarà dunque necessario nel futuro la formulazione di una specifica classificazione da parte di UICC-AJCC che dovrà tenere conto dei punti critici esposti in questo editoriale, ed in particolare:

- la messa a punto di una classificazione topografica che superi i problemi incontrati con la classificazione proposta da Siewert soprattutto per quel che riguarda il tipo II;
- una classificazione del parametro pT diversa da quella adottata per lo stomaco;
- una classificazione del parametro N che tenga conto sia del numero che della sede delle metastasi linfonodali con particolare attenzione nella scelta numerica del cut-off.

## **Bibliografia**

1. DeMeester TR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006 Jan;13(1):12-30.
2. Lagarde SM, Ten Kate FJ, Reitsma JB et al. Prognostic factors in adenocarcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2006; 24:4347-4355.
3. Siewert JR, Stein HR. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85(11):1457-9.
4. de' Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F et al. Results of surgical treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1035-1040.
5. Pedrazzani C, de' Manzoni G, Marrelli D, Roviello F. It is time for a proper staging system for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2007;1,25(7):907-8.
6. Pedrazzani C, Bernini M, de' Manzoni G. Evaluation of Siewert classification in gastro-esophageal junction adenocarcinoma: What is the role of endoscopic ultrasonography? *J Surg Oncol* 2005; 15,91(4):226-31.
7. de' Manzoni G, Pedrazzani C, Pasini F, et al. Pattern of recurrence after surgery in adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:506-510.
8. de' Manzoni G, Morgagni P, Roviello F et al. Nodal abdominal spread in adenocarcinoma of the cardia. Result of a multicenter prospective study. *Gastric Cancer* 1998; 1:146-151.
9. Mariette C, Castel B, Toursel H et al. Surgical management and long term results after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg* 2002; 86:1223-1229.
10. de' Manzoni G, Pedrazzani C, Verlatto G et al. Comparison of old and new TNM system for nodal staging in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *Br J Surg* 2004; 91(3):296-303.
11. Pedrazzani C, de' Manzoni G, Marrelli D et al. Nodal staging in adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. Proposal of a specific staging system. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):299-305.