

Il trattamento chirurgico dell'adenocarcinoma del cardias

G. GASPARRI, M. CAMANDONA

Esiste ancora oggi una certa difficoltà nell'affrontare il problema dell'adenocarcinoma della giunzione esofagogastrica, poiché molto spesso questa neoplasia è trattata con i carcinomi squamosi dell'esofago oppure con i tumori gastrici sebbene abbia una sua identità ben precisa. Come ancora recentemente proprio su questa rivista ha avuto occasione di puntualizzare in un suo editoriale de Manzoni (1), l'adenocarcinoma del cardias è attualmente la neoplasia che ha il ritmo di crescita di incidenza più alto negli Stati Uniti. Brown e coll. (2) hanno pubblicato in un lavoro recente che tra il 2000 ed il 2004 l'incidenza tra uomini bianchi fu del 5,69 per 100.000 e tra le donne bianche dello 0,74 per 100.000. Confrontando questi dati con quelli del periodo 1975-1979 si nota un aumento del 463% per gli uomini e del 335% per le donne. Il fumo, l'obesità, il reflusso gastroesofageo ed una dieta povera in frutta e vegetali sembrerebbero essere fattori di rischio. Indubbiamente la presenza di una metaplasia cilindrica estesa dell'esofago (cosiddetto esofago di Barrett) deve sempre essere tenuta presente come causa iniziale di trasformazione neoplastica (2-4).

Fatte queste premesse, convalidate anche dall'esperienza personale degli ultimi 15 anni in cui si è osservata una netta inversione nel rapporto tra carcinoma squamoso ed adenocarcinoma (attualmente 1 a 3), si evidenzia la necessità di meglio affrontare il problema squisitamente tecnico del trattamento di questi pazienti considerando il numero sempre crescente di soggetti operabili over 75 che giungono alla nostra osservazione (5-7).

Trattamento multimodale

La prima domanda che il chirurgo si pone di fronte ad un paziente con adenocarcinoma del cardias è se potrà giovare di un trattamento chemioterapico o radiochemioterapico preoperatorio o, eventualmente, postoperatorio. La sopravvivenza infatti per questi tumori (seppur nelle varie casistiche il carcinoma squamoso sia considerato come l'adenocarcinoma) è modesta e correlata allo stadio: a 5 anni è riportata una sopravvivenza dal 34 al 62% per gli stadi I e IIa, dal 17 al 25% quando vi sia interessamento linfonodale (stadi IIb e III) (8).

Un approccio multimodale (chemioradioterapia seguita dalla chirurgia) sembrerebbe offrire una migliore sopravvivenza a questi pazienti rispetto alla sola chirurgia. Questa asserzione è confortata da alcuni studi randomizzati e da almeno due metaanalisi che inducono a trattare così i tumori agli stadi II e III. Ulteriore suggerimento è quello di ricorrere ad una chemioterapia con più farmaci (cisplatino e 5-FU) associata ad una radioterapia con 50 Gy. Incerta è l'efficacia di questo approccio per gli stadi I in cui la sola chirurgia può essere proposta (9). Interessante è anche valutare il trattamento per i T1a. La resezione endoscopica (EMR) o la chirurgia? Ulteriori studi saranno necessari per approfondire questo problema, anche se in centri altamente specializzati i risultati a distanza sembrano essere eccellenti, addirittura per i tumori con invasione del-

la sottomucosa (10). Altrettanto importante è poter selezionare i pazienti da considerare *responders* rispetto ai *non responders*: oggi solo la PET può dare indicazioni abbastanza precise in merito. In futuro anche studi sulla biologia del tumore potranno permettere di preparare trattamenti personalizzati (11, 12).

Anche per la chemioradioterapia postoperatoria i risultati non sono concordi. In un lavoro recente si è visto che la sopravvivenza a 3 anni e la *disease-free survival* erano significativamente migliori nei pazienti sottoposti a chemioradioterapia: 52 *versus* 41% e 49 *versus* 32%, rispettivamente (13).

La chirurgia

In questi ultimi anni Siewert ha tentato di fare chiarezza sulla classificazione degli adenocarcinomi del cardias per poter standardizzare il trattamento chirurgico. Egli ha definito come tipo I il carcinoma associato con l'esofago di Barrett o un adenocarcinoma che origina in esofago ed invade secondariamente il cardias, tipo II un tumore che origina entro 2 cm dalla giunzione esofagogastrica, tipo III un tumore che origina al di sotto del cardias e risale invadendolo. Un'altra classificazione invece si riferisce alla massa tumorale: se più del 50% del tumore è in esofago deve essere trattato come un tumore esofageo, se più del 50% è in stomaco, o se l'estensione verso lo stomaco è maggiore di 2 cm, deve essere trattato come un tumore gastrico. Ulteriore considerazione di non poco conto: quando si tratta dei tumori della giunzione esofagogastrica molto spesso l'origine della neoplasia non è assolutamente certa (14, 15).

Il primo quesito che il chirurgo si pone è se effettuare una gastrectomia totale o una gastrectomia parziale. È infatti opinione comune che il decorso dei pazienti con esofagogastroanastomosi intratoracica sia più favorevole rispetto a quelli con esofagodigiunoanastomosi intratoracica. Innanzitutto vi è nel primo caso una sola anastomosi (tra esofago e stomaco), in secondo luogo lo stomaco ha una vascolarizzazione molto più costante rispetto a quella del digiuno per cui la preparazione di un tubulo gastrico è certamente più agevole.

Lo stomaco può essere trasposto intero nel torace (occorre sempre tenere presente però il possibile ingombro mediastinico) oppure tubulizzato parzialmente (come generalmente si fa nella nostra Divisione completando la tubulizzazione in torace) o tubulizzato interamente. La vascolarizzazione è data in gran parte dall'arcata gastroepiloica destra che deve essere accuratamente salvaguardata ed in alcuni casi anche dai vasi gastrici di destra. La tubulizzazione è resa agevole e rapida dall'utilizzo delle suturatrici meccaniche lineari tipo GIA e si ottiene con due o tre colpi delle stesse. Nella nostra esperienza l'utilizzo di una GIA 100 permette una tubulizzazione con un minore intreccio di suture. Si completa l'intervento per via toracotomica destra, praticando l'anastomosi esofagogastrica con suturatrice circolare, normalmente una 25, ed asportando il tratto di stomaco in eccesso con una suturatrice lineare tipo TA 60.

Più difficile è la preparazione del digiuno: spesso le arcate interdigiunali sono interrotte, insufficienti per una corretta vascolarizzazione della protesi. Infatti, se si vuole fare una anastomosi almeno a livello della vena polmonare inferiore (meglio se all'*azygos*) al fine di rimuovere un buon tratto di esofago, i peduncoli da sacrificare sono due o tre. Se l'arcata interdigiunale è corta e prossima al lume intestinale, il viscere non si incurverà e sarà sufficientemente lungo. In caso contrario una eccessiva trazione sul meso per rettilineizzare la protesi può causare ematomi pericolosi per la buona vascolarizzazione digiunale.

Alternativa, però più delicata, è l'utilizzo del colon: esso diventa il viscere di scelta quando lo stomaco non è disponibile (ad esempio per una pregressa resezione gastrica) ed il digiuno non ha le caratteristiche per poter essere preparato con una lunghezza adeguata.

L'incertezza sul tipo di intervento non si pone quando si tratta di una neoplasia tipo I di Siewert. In questi casi l'intervento di scelta è una esofagectomia secondo Ivor-Lewis. Si inizia normalmente con una laparotomia mediana o una videolaparoscopia (indubbiamente dopo aver accertato l'operabilità della lesione) e si prepara lo stomaco da trasportare secondo le modalità precedentemente descritte. Il tempo successivo contempla una toracotomia posterolaterale standard sul V spazio intercostale destro o una toracosopia (16, 17). Naturalmente si associa a questo tipo di intervento una linfadenectomia D1, D2 o D3. In alternativa – se si ritiene, come suggerisce Oringer, che tutti questi interventi siano palliativi – si può ricorrere ad una esofagectomia a torace

chiuso per via transiatale con anastomosi cervicale (18). La toracofrenolaparotomia sinistra, un tempo praticata da alcuni chirurghi, non trova oggi molti consensi per l'elevate morbilità e mortalità (19).

Maggiore incertezza colpisce il chirurgo quando si trova a dover affrontare un tipo II di Siewert. In questi casi è consentito ancora ricorrere ad una esofagogastropastica intratoracica ma l'alternativa si pone con l'esofagodigiunoplastica sempre per via laparotomica e toracotomica destra. Occorre preparare una protesi con il digiuno sufficientemente lunga così da poter asportare un adeguato tratto di esofago e confezionare l'anastomosi a livello della vena azygos. In questo tipo di intervento due sono gli elementi di rischio: il primo è legato alla vascolarizzazione del digiuno ed il secondo ad una eventuale trazione eccessiva sul suo meso con conseguente danno vascolare o trazione sul viscere con danno anastomotico. Se si tratta di un T1mNxM0 sono consentiti anche interventi limitati: EMR o "Merendino", con interposizione per via addominale di un tratto di digiuno (10, 20).

Non vi sono invece incertezze sul tipo III di Siewert. La sua estensione a livello gastrico impone una gastrectomia totale con ricostruzione con un'ansa digiunale autonomizzata (o se questa non si presta con il colon sinistro o destro). Indubbiamente se si volesse una maggiore radicalità l'esofagocolonoplastica con triplice accesso (laparotomia, toracotomia, cervicotomia) rappresenta l'intervento, a fronte di più elevate morbilità e mortalità, radicalmente più corretto. L'anastomosi cervicale, praticata con la tecnica di Collard (meccanica in allargamento posteriore con endoGIA e manuale anteriore), rappresenta un'ottima alternativa in termini di complicanze (deiscenze e stenosi) all'anastomosi solo manuale. In presenza di un limitato interessamento cardiaco, l'alternativa può essere un intervento praticato tutto per via addominale con un'ampia apertura dello iato e confezionamento dell'anastomosi esofagodigiunale alta, in torace, ma senza necessità di una toracotomia. È opinione corrente che un margine sano di 5 cm garantisca la radicalità dell'intervento (21).

Uno dei pochi lavori che prende in considerazione solo il cardias (il tipo I e II di Siewert) è quello recentissimo di Ott e Coll. (22) che conclude che in un centro specializzato l'intervento di Ivor-Lewis sia un'ottima procedura chirurgica: si pensi che quasi il 50% della mortalità globale (peraltro ridotta ad un 3,8%) è conseguenza di complicanze polmonari indipendenti da complicanze chirurgiche. Gli Autori pertanto enfatizzano la necessità di una attenta valutazione clinica preoperatoria. Per quanto riguarda la chemioterapia neoadiuvante non portano risultati a distanza sulla sopravvivenza ma sottolineano come non si siano ottenuti risultati peggiori per morbilità e mortalità nei pazienti trattati sia *responders* che *non responders*. In un altro lavoro recente dello stesso gruppo la sopravvivenza a 5 anni è risultata simile (34% *versus* il 36%) confrontando l'approccio toracoaddominale con quello transiatale. Purtroppo la sopravvivenza e la *disease-free survival* erano nettamente migliori nei pazienti operati per via toracoaddominale in presenza di un limitato numero di linfonodi positivi per metastasi (da 1 ad 8). Inoltre la possibilità di una corretta alimentazione era migliore quando l'anastomosi veniva fatta alta ma in torace (23).

Linfoadectomia

Nel passato la sede linfonodale era assunta come indice per definire una corretta linfoadenectomia. In una recente pubblicazione dell'AJCC il numero dei linfonodi piuttosto che la loro sede assume una notevole importanza e questa asserzione potrebbe essere ben utilizzata per l'adenocarcinoma del cardias e non solo dello stomaco (15, 24). Più in dettaglio si definisce N0 la situazione in cui non compaiono linfonodi positivi, N1 da 1 a 6 linfonodi metastatici, N2 da 7 a 15, N3 più di 15 linfonodi. Non è però possibile una corretta stadiazione se sono asportati meno di 10 linfonodi. N3 rappresenta uno stadio IV come pure il T4 in presenza di qualsiasi N.

Gli argomenti a favore di una estesa linfoadenectomia sono che la rimozione di un alto numero di linfonodi, oltre a permettere una stadiazione più accurata della malattia, evita che in almeno un terzo dei pazienti permanga tumore residuo. A fronte di questa asserzione almeno 5 studi prospettici recenti non hanno evidenziato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza con la D1 rispetto alla D2 o la D2 *versus* la D3. La conclusione di questi studi è che la dissezione D2 può essere la più indicata ma tenendo la mortalità operatoria sotto il 2% (sono inclusi però tutti i tumori gastrici indipendentemente dalla sede), mentre la mortalità per il cardias, anche in centri specializzati, è lievemente più alta (intorno al 4%) (22).

Si definisce come linfadenectomia standard l'asportazione dei linfonodi periesofagei, cardiaci e perigastrici, "two field" l'asportazione completa dei linfonodi mediastinici dalla regione sottocarinale sino allo iato più una linfadenectomia D2 addominale e "three field" l'asportazione con una dissezione modificata del collo dei linfonodi cervicali e ricorrentiali. La maggior parte dei linfonodi metastatici è in addome in prossimità dello iato o lungo la piccola curva. Ma non si può dimenticare come metastasi linfonodali siano presenti in torace nel 15% della casistica di Siewert, nel 29,5% di quella di Verona e sino al 40% in quella dell'USC (14, 25, 26). Ne consegue che una *en bloc resection* sarebbe l'intervento che dà la più alta sopravvivenza a 5 anni. Per ottenere il massimo beneficio sulla sopravvivenza devono essere asportati almeno 23 linfonodi (24). I pazienti con un limitato numero di linfonodi positivi (da 1 a 8) hanno migliori risultati se operati con una resezione estesa. La probabilità di una malattia sistemica aumenta se i linfonodi interessati sono più di 8. Questi pazienti devono essere inviati ad una chemioterapia postoperatoria.

Un ultimo punto da sottolineare sono i risultati nei centri con alto volume di attività rispetto ai centri con basso numero di interventi. Negli Stati Uniti la mortalità operatoria passa dall'8,4% nei centri con più di 19 interventi anno al 20,2% nei centri con meno di 2 interventi anno. Meno chiaro è l'impatto del volume di attività sulla sopravvivenza (27, 28). I fattori che possono condurre ad un miglioramento nel trattamento di questi pazienti sono dunque l'attività dell'ospedale, il volume di attività del chirurgo, la presenza di anestesisti dedicati, infermieri con esperienza adeguata, l'analgesia epidurale, l'attenta osservazione giornaliera dei pazienti, una reidratazione adeguata ma mai eccessiva, un normale livello proteico. Ulteriori miglioramenti in questa chirurgia potrebbero derivare non tanto dalla tecnologia quanto da una migliore stadiazione e da un più attento controllo del dolore e della pervietà delle vie aeree.

La considerazione conclusiva è che una linfadenectomia estesa dovrebbe essere fatta solo in centri ad alto volume di attività e da chirurghi con una morbilità e mortalità operatoria basse.

E qual è il corretto follow-up per questi pazienti? Si ritiene che una TC torace-addome, e i marker tumorali debbano essere fatti ogni 3 mesi ed una endoscopia ogni 6 mesi, per 3 anni, quindi ogni 6 mesi sino al 5 anno, una PET ogni anno.

Conclusioni

In sintesi la chemioradioterapia preoperatoria dovrebbe essere indicata per i pazienti con stadio II e III mentre per lo stadio I la sola chirurgia è da proporre (con una attenta valutazione per i T1m nei quali anche la EMR entra in gioco). L'identificazione dei *non responders* con studi genici o con la PET riveste una fondamentale importanza.

L'intervento di scelta per il tipo I e II di Siewert è l'Ivor-Lewis (esofagogastroplastica per via laparotomica o laparoscopica e toracotomica destra o toracoscopica). Per il tipo III la gastrectomia totale con esofagodigiunoplastica intratoracica o, in alternativa, l'interposizione di ansa digiunale per la sola via addominale e l'intervento di Orringer. La linfadenectomia deve essere una D2 ed una attenta valutazione del volume di attività dei centri specializzati dovrebbe essere tenuta in conto per abbattere la morbilità e la mortalità operatorie.

Bibliografia

1. DeManzoni Problemi stadiativi nell'adenocarcinoma del cardias. G. Chir., 2009; 30: 5-7.
2. Brown, LM, Devesa, SS, Chow, WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1184-7.
3. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut 2002; 50:368-72.
4. Ruol A, Castoro C, Portale G, Cavallin F, Sileni VC, Cagol M, Alfieri R, Corti L, Boso C, Zaninotto G, Peracchia A, Ancona E. Trends in management and prognosis for esophageal cancer surgery: twenty-five years of experience at a single institution., Arch Surg. 2009;144:247-54.
5. Internullo E, Moons J, Naftoux P, Coosemans W, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, Lerut T. Outcome after esophagectomy for cancer of the esophagus and GEJ in patients aged over 75 year. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 33: 1096-1104.
6. Solerio D, Camandona M, Gasparri G, Casalegno PA, Raggio E, Dei Poli M, The choice of surgical therapy in ade-

- nocarcinoma of the cardia, *Minerva Chir.*, 2005; 60:17-22.
7. Ruol A, Portale G, Castoro C, Merigliano S, Cavallin F, Battaglia G, Michieletto S, Ancona E. Management of esophageal cancer in patients aged over 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32: 445-8.
 8. Jemal A; Siegel R; Ward E; Hao Y; Xu J; Murray T; Thun MJ Cancer statistics 2008. *Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
 9. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2003; 185:538-43.
 10. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, Miyanari N, Tabira Y, Baba H. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion, and lymphonode metastasis. *Gastric Cancer.* 2007; 10: 35-8.
 11. Ott K, Herrmann K, Krause BJ, Lordick F. The Value of PET Imaging in Patients with Localized Gastroesophageal Cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008; 2:287-94.
 12. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. *Lancet Oncol.* 2007; 8:545-53.
 13. MacDonald JS, Benedetti SS, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001; 345:725-30.
 14. Rudiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. *Ann Surg.* 2000; 232:353-61.
 15. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual 6th ed. Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002. p.99
 16. Bonavina L, Bona D, Binyom PR, Peracchia A. A laparoscopy-assisted surgical approach to esophageal carcinoma. *J Surg Res.* 2004;117:52-7
 17. Hinojosa MW, Mailey BA, Smith BR, Reavis KM, Nguyen NT. Minimally invasive Ivor-Lewis esophagogastrectomy for gastric cardia cancer. *Surg Endosc.* 2009; in press.
 18. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg.* 2007; 246:363-72.
 19. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Kinoshita A., Nashimoto A., Hiratsuka M. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7:644-51.
 20. Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR. Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2000;232:733-42.
 21. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, Coit DG, Brennan MF Lymphadenectomy for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction (GEJ): impact of adequate staging on outcome. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:306-16.
 22. Ott K, Bader FG, Lordick F, Feith M, Bartels H, Siewert JR. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16: 1017-1025.
 23. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, TenKate FJ, Obertop H, Tilanus HW, vanLanschoot JJ. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann. Surg.* 2007; 246: 992-1000.
 24. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschoot JJ, Hölscher A, Law S, Ruol A, Ancona E, Griffin SM, Altorki NK, Rice TW, Wong J, Lerut T, DeMeester TR. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg.* 2008;248:979-85
 25. Pedrazzani C, de Manzoni G, Marrelli D, Giacopuzzi S, Corso G, Minicozzi AM, Rampone B, Rovello F. Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 134: 378-85.
 26. Leers JM, De Meester SR, Chan N, Ayazi S, Oezcelik A, Abate E, Banki F, Lipham JC, Hagen JA, De Meester TR. Clinical characteristic, biologic behaviour, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 138: 594-02
 27. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1128-37
 28. Goodney PP, Stukel TA, Lucas FL, Finlayson EV, Birkmeyer JD. Hospital volume, length of stay, and readmission rates in high-risk surgery. *Ann Surg.* 2003; 238:161-7.
-