

## Fattori predittivi clinici ed anatomo-patologici: rilevanza prognostica nel tumore gastrico operato

### *Prognostic relevance of pathological features in resected gastric cancer*

Virginio Filipazzi\*, Alessandra Cocchi\*, Cinzia Fasola\*, Anna Gambaro\*, Nicoletta Tosca\*, Sabrina Ferrario\*, Beatrice De Troia\*, Elena Farè\*, Luisa Somma\*, Eugenia Damiani\*, Paolo Fociani\*\*, Luigi Isabella\*, M. Teresa Cattaneo\*, Fabio Corsi\*\*\*, Diego Foschi\*\*\*, Elena Piazza\*

\* Dipartimento Oncologia, Azienda Ospedaliera Polo Universitario "Luigi Sacco", Milano, Italia

\*\* U.O. Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Polo Universitario "Luigi Sacco", Milano, Italia

\*\*\* U.O. Chirurgia Seconda, Azienda Ospedaliera Polo Universitario "Luigi Sacco", Milano, Italia

#### Riassunto

**Razionale.** Il tumore dello stomaco è una delle neoplasie più comuni e rappresenta la seconda causa di morte per tumore nel mondo. Questo studio si propone di investigare retrospettivamente le caratteristiche morfologiche dei campioni istologici dei tumori gastrici e la loro correlazione con la prognosi. **Pazienti e Metodi.** Abbiamo riesaminato tutti i casi di tumore dello stomaco, in stadio N+, operati presso l'ospedale "Luigi Sacco" negli ultimi 10 anni. Essi sono stati divisi in 2 gruppi: Long Survivors (LS) con sopravvivenza sopra i 3 anni e Short Survivors (SS) sotto i 3 anni. I campioni di ogni paziente sono stati rivisti determinando fronte di accrescimento cellulare, tipo istologico, invasione degli spazi neurali, grado di necrosi, desmoplasia ed il rapporto tra linfonodi metastatici e quelli esaminati. **Risultati.** Sono stati studiati 42 pazienti, 18 femmine e 24 maschi, età media 62 anni, 23 sottoposti a gastrectomia totale e 19 a quella subtotale tutte completate con linfadenectomia. Ventuno soggetti sono risultati

#### Summary

**Background.** Gastric cancer is one of the most common human cancers and it is the second most frequent cause of cancer-related death in the world. This study was conducted to investigate retrospectively the morphologic features of invaded tissues, histological type, intra-tumour vascular composition, and their correlation with patients' prognosis. **Patients and Methods.** We reviewed all gastric cancer cases in stage N+ after radically surgery in "Luigi Sacco" hospital in the last ten years. They were classified in two groups: Long Survivors (LS) (> 3 years survival) and Short Survivors (SS) (< 3 years survival). We evaluated their morphological features. The surgical specimens underwent examination to determine the stage, the differences in the way of development and the extent of infiltration, histological type, degree of invasion of microvessel and perineural spaces, degree of necrosis, presence of desmoplasia and number of positive resected node. **Results.** We reviewed 42 patients,

Received/Pervenuto 15.6.2010 - Accepted/Accettato 27.8.2010

Address/Indirizzo: Dr. Virginio Filipazzi, U.O. Oncologia Medica, Ospedale "Luigi Sacco", Via GB. Grassi 74, Milano, Italia

E-mail: filipazzi.virginio@hsacco.it

LS e 21 SS. I risultati sono riportati rispettivamente per SS vs LS. La sopravvivenza mediana era rispettivamente di 14 vs 72 mesi, gli stadi T3-4 erano 9 vs 5 per gruppo, il fronte di accrescimento era infiltrativo in 13 vs 5 casi, mentre era invasivo in 8 vs 16, l'istotipo risultava intestinale in 11 vs 16 pazienti, mentre era diffuso in 10 vs 5, l'indice di necrosi era 47% vs 61%, la desmoplasia era presente nel 61% vs 33% ed infine il *node ratio* era 43% vs 21%. **Discussione.** Nella nostra casistica alcune caratteristiche morfologiche hanno un ruolo importante nell'influenzare la prognosi ed il trattamento dei pazienti affetti da cancro gastrico localmente avanzato: in particolare il *node ratio* e il fronte di accrescimento infiltrativo raggiungono la significatività statistica correlando con il gruppo dei LS. Eur. J. Oncol., 15 (3-4), 157-162, 2010

**Parole chiave:** tumore gastrico, fattori prognostici, sopravvivenza

18 females and 24 males, median age 62 years, 23 were resected with total gastrectomy and 19 with subtotal one, but all underwent to completed lymphadenectomy. Twenty-one patients were SS and 21 were LS. All data are reported by SS/LS respectively. Median survival were 14/72 months, stages T3-4 were 9/5; growth pattern was infiltrative in 13/5 and invasive in 8/16, intestinal histologic type was 11/16 while diffuse type was 10/5; necrosis index was 47% vs 61%; desmoplasia was present in 61% vs 33% and positive node ratio was 43% vs 21%. **Discussion.** In our patients some morphological features have still an important role in influencing the prognosis and the treatment, especially the microscopic infiltrative growth pattern type and the lymph node ratio that showed significant correlation with group of Long Survivors. Eur. J. Oncol., 15 (3-4), 157-162, 2010

**Key words:** gastric cancer, prognostic factors, survival

## Introduzione

Il carcinoma gastrico ha rappresentato la principale causa di morte per tumore in tutto il mondo per gran parte del ventesimo secolo. Oggi è secondo solo al tumore del colon con una stima mondiale di circa 800.000 nuovi casi diagnosticati annualmente.

La sua incidenza è diminuita progressivamente in molti paesi industrializzati, soprattutto grazie ai cambiamenti della dieta, della preparazione e conservazione dei cibi; tuttavia la prognosi di questa malattia rimane severa con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni che varia dal 5 al 15% (1).

Alla diagnosi solo il 20% dei pazienti presenta una malattia potenzialmente resecabile mentre l'interessamento linfonodale, l'invasione di strutture adiacenti e le metastasi a distanza precludono le possibilità chirurgiche al restante 80% dei casi (2). Solo in Giappone, ove il carcinoma gastrico è endemico e la popolazione si sottopone periodicamente a gastroscopia, il programma di diagnosi precoce ha portato ad eccellenti risultati sulla sopravvivenza globale attestatasi intorno al 50% a 5 anni (3).

Nel tentativo di migliorare questa situazione, rimasta pressoché immutata negli ultimi 30 anni, lo sforzo della ricerca clinica si è rivolto da una parte a migliorare l'efficacia dei trattamenti neo-adiuvanti ed adiuvanti e dall'altra ad identificare i fattori dotati di significato prognostico e predittivo nei confronti della malattia.

Il tumore gastrico può essere classificato in diversi modi: in relazione alla sede abbiamo i tumori prossimali o distali, mentre secondo lo stadio lo si classifica come avanzato o *early gastric cancer*. In relazione all'istotipo Lauren (4) nel 1965 propose le classi di intestinale e diffuso, mentre Ming (5) nel 1977 approfondendo le caratteristiche del fronte di accrescimento separava quello espansivo, con architettura solida comprimete i tessuti circostanti, da quello infiltrativo ad architettura mal delimitata ed infiltrazione diffusa dei tessuti. Dal punto di vista patologico vengono anche presi in considerazione il grado di necrosi della neoplasia, la presenza di emboli vascolari e di infiltrazione perineurale, il grado di desmoplasia o reazione stromale, ed il *node ratio* quale rapporto tra i linfonodi metastatici ed il totale

di quelli esaminati. Con molte variazioni, a seconda delle diverse casistiche prese in considerazione, uno o più di questi fattori sono risultati collegati alla prognosi dei pazienti affetti da carcinoma gastrico, mentre altre caratteristiche quali la ploidia nucleare, la cinetica cellulare e le alterazioni geniche di p53 e bcl-2 hanno fornito risultati controversi (6-8).

Lo scopo di questo lavoro è di rivedere retrospettivamente la casistica dei tumori gastrici localmente avanzati (stadio II-III) operati presso il nostro ospedale, rivalutare una serie di parametri clinici, chirurgici ed anatomo-patologici ed individuare quelli che, correlandosi con la sopravvivenza, possano essere identificati come fattori prognostici del carcinoma gastrico localmente avanzato.

## Materiali e metodi

Sono stati analizzati tutti i tumori gastrici afferenti al Dipartimento Oncologico dell'Azienda ospedaliera Polo Universitario "Luigi Sacco" di Milano, nel corso del decennio 1998-2007.

Di tutti i pazienti sono stati raccolti la storia clinica, il materiale biologico ed il *follow-up*.

Solo i soggetti con tumore localmente avanzato (stadio T1-2, N1 o superiore), operati presso la nostra struttura e con un *follow-up* di almeno un anno sono stati ritenuti validi per la nostra rivalutazione. I casi raccolti sono 140, dei quali 34 sono stati eliminati perché trattati chirurgicamente in altra sede (19 pz) o persi al *follow-up* (15 pz). Dei rimanenti 106 sono stati esclusi gli *early gastric cancer* (20 pz), gli stadi T2N0 (33 pz) e gli stadi IV operati solo con valenza palliativa (11 pz). Complessivamente sono stati rivalutati 42 casi (Tabella 1). Di questi soggetti selezionati sono state registrate le seguenti caratteristiche: età, genere, comorbilità, tipologia dell'intervento chirurgico, stadio della malattia, presenza di metastasi linfonodali, chemioterapia adiuvante, *follow-up*, sopravvivenza e alcuni parametri morfologici anatomo-patologici (Tabella 2).

I pazienti venivano poi stratificati in base alla sopravvivenza globale con *cut-off* a 3 anni e divisi in due gruppi: Short Survivors (SS) quelli con sopravvivenza inferiore a 3 anni e Long Survivors (LS) quelli con sopravvivenza superiore a 3 anni. È stata condotta infine la valutazione statistica sulla diffe-

**Tabella 1** - Casi clinici esaminati

Casi clinici	<b>140</b>
- Intervento presso altra sede	19
- Persi al follow-up	15
- Stadio IA	20
- Stadio IB	33
- Stadio IV	11
Totale pazienti selezionati	<b>42</b>

**Tabella 2** - Caratteristiche dei pazienti

Caratteristiche		
Numero		42
Età media	(range)	62 (41 - 82)
Genere	M / F	24 / 18
Gastrectomia	Tot / Sub	23 / 19
Chemioterapia	Adiuvante Si / No	32 / 10
Stadio	II / III	24 / 18
Istologia	INT / DIFF	27 / 15
Crescita	INF / INV	18 / 24
Necrosi	Si / No	23 / 19
Sopravvivenza	Mediana	36 mesi

Legenda: INT: Intestinale; DIFF: Diffuso; INF: Infiltrativa; INV: Invasiva

renza tra le frequenze registrate nei 2 sottogruppi di pazienti, per evidenziare eventuali correlazioni con la loro prognosi.

## Risultati

Sono stati selezionati secondo i criteri indicati 42 soggetti di cui 24 maschi e 18 femmine, con un'età media di 62 anni, con *range* tra 41 e 82 anni, 23 sottoposti a gastrectomia totale mentre 19 a gastrectomia subtotale. Alla stadiazione patologica, 24 casi risultavano in stadio II mentre 18 casi in stadio III. In 32 pazienti l'intervento era stato seguito da chemioterapia adiuvante. Di tutti questi 42 soggetti sono stati rivisti i preparati istologici ponendo attenzione: alla istologia, diffusa in 15 casi o intestinale in 27; al fronte di crescita, infiltrativo in 18 casi ed invasivo nei restanti 24; al rapporto tra linfonodi patologici sul totale di quelli esaminati, in media 22 per paziente; alla frequenza percentuale della presenza di necrosi, desmoplasia ed infiltrazione perineurale. La successiva stratificazione per sopravvivenza ha determinato 2 gruppi di 21 pazienti ciascuno denomi-

**Tabella 3** - Risultati per gruppo di sopravvivenza (\* = p < 0,05)

Caratteristiche		Short Survivors (SS)	Long Survivors (LS)
Numero pz.		21	21
Sopravvivenza mediana	Mesi	14	72
Stadio	T2	12	16
	T3-T4	9	5
Fronte crescita (*)	Invasivo	8	16
	Infiltrativo	13	5
Istologia	Intestinale	11	16
	Diffusivo	10	5
Node ratio (*)		43%	21%
Necrosi		47%	61%
Desmoplasia		51%	38%
Invasione peri-neurale		18	13
Chemioterapia		16	16

nati LS e SS in base alla sopravvivenza inferiore o superiore a 3 anni (Tabella 3). Analizzando il gruppo a prognosi più severa (SS) si evidenzia una mediana di sopravvivenza di 14 mesi, una sostenuta presenza di stadi T3-T4 (42%), la prevalenza del fronte di crescita infiltrativo (61%) mentre risultano sovrapponibili gli istotipi intestinale e diffuso 11/10. Analizzando i dati anatomopatologici in questo gruppo emerge che il 43% dei linfonodi esaminati è metastatico, che la necrosi è presente nel 47% e la desmoplasia nel 51% dei casi rispettivamente. In 18 su 21 soggetti inoltre è presente invasione degli spazi perineurali.

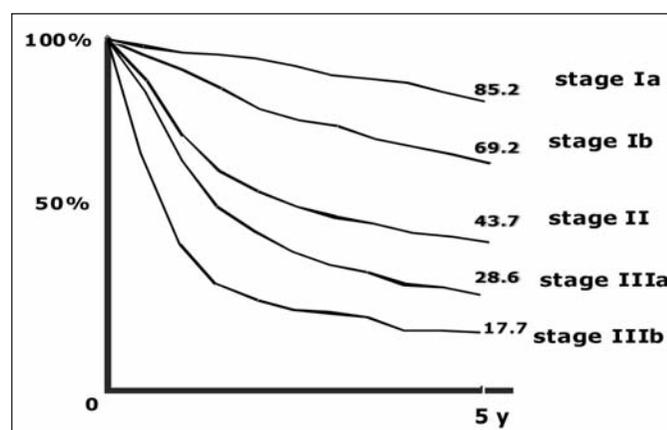
Diversamente, il gruppo a miglior prognosi (LS) evidenzia una sopravvivenza mediana di 72 mesi, con la prevalenza (76%) di stadi T2, della crescita invasiva (76%) e dell'istotipo intestinale (76%) mentre il *node ratio* in questi pazienti è del 21%, la necrosi del 61% e la desmoplasia del 38%. Solo 13 su 21 soggetti evidenziano invasione perineurale. Nullo è risultato l'impatto della chemioterapia adiuvante essendo ugualmente distribuita nei 2 gruppi. Solo le differenze tra fronte di accrescimento e il *node ratio* raggiungono la significatività statistica (p < 0,05) correlando con la prognosi dei pazienti.

## Discussione

Il carcinoma dello stomaco è ancora uno dei più diffusi tumori al mondo con circa un milione di nuo-

vi casi/anno. L'incidenza maggiore si riscontra in Giappone e nel Sud America mentre l'Italia si colloca al 16° posto nel mondo ma al secondo in Europa, dopo il Portogallo, con circa 18000 casi/anno e un rapporto maschi femmine di 3:1 (9). La chirurgia rimane tuttora l'unico trattamento potenzialmente curativo ma, nonostante i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e la diminuzione della mortalità postoperatoria, la sopravvivenza globale a 5 anni rimane insoddisfacente, attestandosi intorno al 30%, sottolineando la necessità di terapie complementari (fig. 1). I risultati finora ottenuti con i trattamenti adiuvanti e neoadiuvanti suggeriscono un aumento dei tassi di sopravvivenza e di resecabilità, ma non ci sono prove definitive della loro efficacia (10).

Attualmente i criteri per la selezione dei pazienti da sottoporre a questi trattamenti sono puramente



**Fig. 1.** Sopravvivenza per stadio di malattia

isto-patologici e sono riassunti nel sistema TNM di stadiazione (11). In base a questo sistema universalmente accettato, i pazienti con carcinoma gastrico vengono suddivisi in sottogruppi a diversa prognosi: gli stadi. Tuttavia esiste una notevole variabilità prognostica all'interno dei singoli stadi TNM, che sottolinea la sostanziale inadeguatezza di questo sistema nel predire la prognosi dei singoli pazienti (12). L'identificazione di marcatori con elevato potere prognostico-predittivo consentirebbe sia di individuare i pazienti che necessitano di trattamenti complementari sia di personalizzare la terapia in base alla sensibilità della neoplasia (13-15). La revisione dei 42 casi di tumore gastrico proposta, evidenzia come solo alcuni dei fattori analizzati siano correlati alla prognosi. Il tipo istologico diffuso rispetto all'intestinale in diverse casistiche (16) si conferma come fattore prognostico negativo con sopravvivenze a 5 anni tra il 23% ed il 60% ed anche nella nostra esperienza nel gruppo SS il tipo diffuso è presente in circa il 50% dei pazienti contro il 24% dei LS. Anche la dimensione del tumore si conferma prognosticamente sfavorevole con 42% di T3-T4 nei SS contro il 24% nei LS. Nei nostri dati il fronte di accrescimento di tipo infiltrativo ed il rapporto tra numero totale dei linfonodi metastatici rispetto al totale di quelli esaminati sono significativamente diversi nei 2 gruppi e si associano ad una prognosi peggiore confermando le informazioni già note in letteratura (17-19). Interessanti da un punto di vista speculativo, pur in assenza di una conferma statistica, restano l'indice di necrosi del tessuto neoplastico, la presenza della proliferazione stromale o desmoplastica e della infiltrazione degli spazi neurali o vascolari che testimoniano sicuramente un grado di malignità più avanzato della neoplasia gastrica (20).

In considerazione della multifattorialità dei meccanismi responsabili della sensibilità ai trattamenti, è possibile ipotizzare che in futuro lo studio del profilo genico o proteico del carcinoma gastrico possa consentire una visione più completa del complesso *network* molecolare che sottende la progressione neoplastica e la resistenza alle terapie. Questo tipo di informazioni cominciano già ad essere utilizzate per individuare i pazienti a rischio e progettare per loro il trattamento più adatto, come per esempio coloro che esprimono il recettore di membrana c-erb B2 possono trarre beneficio da una terapia a base di Tra-

stuzumab (21). In attesa delle asseverazioni di nuovi indicatori biologici predittivi, diventa importante sfruttare tutte le informazioni che si possono trarre da una valutazione attenta e completa del campione istologico disponibile, senza dimenticare che alcune caratteristiche legate alla clinica, quali la perdita di peso, il *performance status*, la presenza di anemia o di ipo-albuminemia, orientano certamente verso una prognosi peggiore (22).

## Bibliografia

1. Landis SH, Murray T, Kelsen DP, *et al.* Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 8: 49-55.
2. Albert SR, Carventes A, Meyer RJ, *et al.* Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. Ann Oncol 2003; 14: S36.
3. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 2<sup>nd</sup> edition Gastric Cancer 1998; 1: 10-24.
4. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma. Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at histoclinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
5. Ming SC. Gastric carcinoma: a pathological classification. Cancer 1977; 39: 2475-85.
6. Choi WH, Kim S, Joo JK, *et al.* Prognostic significance of perinodal extension in gastric cancer. J Surg Oncol 2007; 95: 540-5.
7. Cho BC, Jeung HC, Sato K, *et al.* Prognostic impact of resection margin involvement after extended gastrectomy for advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. J Surg Oncol 2007; 95: 461-8.
8. Marchet A, Mocellin S, Leedham SJ, *et al.* The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large multicenter series. Eur J Surg Oncol 2008; 34: 159-65.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, *et al.* Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
10. Gianni L, Panzini I, Tassinari D, *et al.* Meta-analysis of randomized trials of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. Ann Oncol 2001; 12: 121-4.
11. Sobin LH, Wittekind CN. TNM classification of malignant tumors. International Union Cancer. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 1997: 81-7.
12. Yu J, Yang D, Wei F, *et al.* The staging system of metastatic lymph node ratio in gastric cancer. Hepatogastroenterology 2008; 55: 2287-90.
13. Maruyama K. The most important prognostic factors for gastric cancer patients: a study using univariate and multivariate analyses. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 63-8.

14. Rodríguez Santiago JM, Muñoz E, Martí M, *et al.* Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 59-66.
15. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice. *World J Surg* 1995; 19: 496-500.
16. Haragouchi M, Watanabe A, Kakei Y, *et al.* Prognostic significance of serosal invasion in carcinoma of the stomach. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 29-32.
17. Adachi Y, Oshiro T, Mori M, *et al.* Tumor size as a simple indicator for gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 121: 345-9.
18. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, *et al.* Multivariate prognostic study on large gastric cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96: 14-8.
19. Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, *et al.* Relation of number of positive lymph nodes to the prognosis of patients with primary gastric adenocarcinoma. *Gut* 1996; 38: 525-7.
20. Xie HH, Lu CY, Huang WB. Analysis of clinical characteristics and prognosis of perineural invasion in patients with gastric carcinoma. *Digestion* 2010; 13: 413-6.
21. Gravalos C, Jimeno A. Her2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 19: 1523-9.
22. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, *et al.* Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.