

## EMORRAGIE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

- Il legamento di Treitz è una piccola riflessione peritoneale che divide l'ultima porzione del duodeno dalla prima ansa digiunale.
- Il legamento di Treitz<sup>1</sup> divide quindi il tratto digerente in una porzione superiore e una porzione inferiore. Da qui avremo emorragie del TGI superiore ed emorragie del TGI inferiore.
- La distinzione non è solo formale perchè i due tipi di emorragie tendono ad avere presentazioni e gravità differenti
- In alcuni pzt tuttavia non si riesce a definire per bene la sede del sanguinamento nonostante si eseguano sia EGDS e pancoloscopia: si parla di emorragia di origine oscura

### TERMINOLOGIA

**ematemesi:** emissione di sangue con il vomito. Il sangue può essere:

- **rosso vivo:** se l'emorragia è recente
- **caffeano:** cioè bruno – nero se il sangue ha ristagnato per qualche tempo nello stomaco ed è stato alterato dall'acido cloridico

**melena:** emissione di feci nere, liquide o semiliquide, oleose, maleodoranti, contenenti sangue digerito. Il colore nero è dovuto alla degradazione dell'emoglobina a ematina nell'intestino. La melena in genere è dovuta ad un sanguinamento digestivo superiore. Tuttavia può essere anche dovuta ad un sanguinamento digestivo inf. come nel caso di un tumore del colon di dx, che stringe il lume, dà un'alterazione dell'alvo di tipo stitico, le feci ristagnano parecchio nel colon retto, cosicché il sangue ha tutto il tempo di essere digerito. Il sangue nel colon non viene digerito dall'HCl che nel colon non c'è, tuttavia la persistenza nel colon del sangue per diverse ore o addirittura x 1-2gg, ne modifica l'aspetto.

**ematochezia:** emissione di sangue rosso vivo dal retto, da solo o misto a feci e coaguli; rappresenta il sintomo principale delle emorragie del tratto digestivo inferiore. Se il sanguinamento proviene dal retto si parla più propriamente di **rettoragia**

**NB: in caso di emorragia digestiva massiva del tratto digestivo superiore, a causa dell'abbondante quantità di sangue nell'intestino e conseguente effetto lassativo osmotico, si determina un' accelerazione del transito intestinale che limita la trasformazione dell'hb in ematina. In questi casi la melena assume una sfumatura rossa ( melena rossa ) che può essere confusa con l'ematochezia ed è un indice di sanguinamento massivo e in atto.**

Valutazioni diagnostiche

Per localizzare l'origine del sanguinamento è utile

1. **posizionare un sondino nasogastrico (sng):** Permette anche di effettuare facilmente una pulizia gastrica per preparare eventualmente il pz all'endoscopia. Non bisogna preoccuparsi se lo stomaco viene riempito troppo d'acqua per il lavaggio fino a farlo vomitare, perché in questi casi è un vantaggio che il pz vomiti. Un'altra cosa importante è **non dare gli anti-acidi attraverso il sondino**. Se voi date gli anti-acidi nel sondino la cosa più frequente è che se uno va a vedere lo stomaco, vede tutto con l'antiacido e il malox, per cui non capisce più niente.
  - **Se il pzt ha ematemesi:** il sng serve a controllare la continuazione o la cessazione del sanguinamento
  - **Se il pzt ha ematochezia o melena rossa:** se il sng mostra sangue rosso o digerito si propende verso un sanguinamento digestivo alto. Un aspirato nasogastrico negativo tuttavia non esclude una sede alta del sanguinamento, poiché potrebbe trattarsi di un' emorragia a partenza duodenale con piloro competente
2. **esplorazione rettale**
  - **se vi è melena:** sanguinamento quasi sicuramente alto. Tuttavia è anche vero che un sanguinamento a partenza dall'intestino tenue o dal colon dx può provocare melena, ma si tratta di un' evenienza rara: perchè essa si verifichi è necessario che la quantità di sangue persa sia modesta e il transito rallentato.
3. **Rapporto azotemia / creatinina:** è elevato in caso di emorragia alta, normale in caso di emorragia bassa
4. **Rumori peristaltici:** iperattivi in caso di emorragia alta, normali in caso di emorragia bassa

## EMORRAGIE DEL TRATTO SUPERIORE

**Incidenza:** 100/100.000

**mortalità globale:** intorno al 10 %

**Cause (dalla più frequente)**

1. **ulcera duodenale**
2. **erosioni gastriche:** associata a tre fattori eziologici principali e vale a dire assunzione di **FANS, alcol, stress**. L' **alendronato**, utilizzato dai pz che hanno osteoporosi, è un altro farmaco che, se per caso dovesse rimanere bloccato nell'esofago provoca delle ulcerazioni esofagee molto importanti.
3. **ulcera gastrica**
4. **varici esofagee** la mortalità non la si deve al sanguinamento bensì alla patologia sottostante ad esso, come la cirrosi, l'ipertensione portale, la coagulopatia;
5. **lesione di Mallory- Weiss:** è una lacerazione longitudinale di 5-15 mm della mucosa della giunzione gastroesofagea che spesso si verifica sul versante gastrico. Tipicamente il pzt riferisce ematemesi dopo una serie di conati a vuoto
6. **esofagite**
7. **duodenite erosiva**
8. **neoplasia**
9. **ulcera esofagea**

L'ulcera peptica (gastrica e duodenale) è la causa di quasi il 50% delle emorragie digestive superiori

Nell' 80% dei casi l'emorragia si arresta spontaneamente, mentre nel restante 20 % essa continua o recidiva entro breve tempo

### ENDOSCOPIA

- 1 Il legamento di Treitz o muscolo sospensore del duodeno è la struttura che fissa la flessura duodeno-digiunale al diaframma.

- **EGDS è la procedura di scelta in caso di pzt con emorragia in atto o di entità sufficiente a causare variazioni dei segni vitali o da richiedere trasfusioni. I pzt giovani, senza alterazione dei segni vitali né evidenza di malattie gravi concomitanti non richiedono per forza un' EGDS di urgenza. Nei pzt più anziani, invece, il timore di malattie gravi (neoplasie) spinge ad essere più aggressivi nell' utilizzo dell' EGDS**
- **va eseguita quando il pzt è emodinamicamente stabile (a meno che non vi sia il pericolo di dissanguamento, nel quale caso conviene farla subito x tentare di arrestare l'emorragia): è stato dimostrato che se l'endoscopia viene fatta precocemente, vi è una riduzione significativa delle emazie da trasfondere, una riduzione del tempo di ricovero e non vi è nessun aumento di complicanze ad un mese.**
- **si deve sempre eseguire un esame completo di esofago, stomaco, duodeno fino alla seconda porzione in quanto può esserci più di una lesione ad un livello più caudale**
- osservando la lesione, l'endoscopia vi permette di avere un'idea sulla possibilità che quella lesione possa **risanguinare** (tramite quelle che si chiamano **stigmate di sanguinamento**).

#### COME DEFINIRE UNA LESIONE ENDOSCOPICAMENTE

I parametri che vengono quasi sempre riportati in un esame endoscopico e che sono fondamentali per descrivere le lesioni sono:

- le **dimensioni**: più la lesione è piccola, minore è il rischio che sanguini.
- il **colore**: se il colore è **bianco c'è un rischio inferiore rispetto al colore blu**
- la **presenza dei segni rossi**

#### TRATTAMENTI ENDOSCOPICI

- Quando vedete un vaso che sanguina il rischio è molto alto. A quel punto non bisogna fare solo la diagnosi, ma anche la terapia, avendo la possibilità di andare ad arrestare il sanguinamento endoscopicamente.
- L' endoscopia ha un canale entro il quale si può introdurre tutto ciò che volete, dalle pinze agli aghi, ad altri accessori. Se all'endoscopia vediamo un'ulcera che sanguina, la cosa più semplice è quella di mettere un ago con cui iniettare liquido intorno alla porzione sanguinante, in modo da arrestare il sanguinamento. Questo avviene da una parte per un fatto meccanico, perché l'ago fa dei ponti con cui arresta il sanguinamento; d'altra parte se diluite la soluzione con cui fate il ponte attorno alla lesione con dell'adrenalina avviene anche una vasocostrizione.
- Inoltre ci sono delle sonde che con il calore provocano la coagulazione e la chiusura del vaso che sanguina.
- Poi abbiamo una sonda che unisce la possibilità dell'iniezione e della coagulazione di superficie. Questa sonda utilizza un gas (neon) e con essa potete ottenere una chiusura del vaso attraverso la coagulazione del vaso.
- Poi abbiamo un'ulteriore sistema: le clip. Nel punto del sanguinamento mettete una clip che arresta il sanguinamento.
- Dal punto di vista della letteratura si è visto che conviene unire due sistemi, un sistema meccanico (che è quello dell'iniezione o della clip) e un sistema termico di superficie. Facendo ciò si ha una minore ricorrenza di sanguinamenti.
- Queste metodiche sono valide anche per i sanguinamenti degli altri distretti del TGI
- Si è visto che il trattamento endoscopico non ha una grande efficacia come prevenzione primaria. Cioè se il pz si presenta da voi, non ha mai sanguinato e gli trovate varici esofagee, voi non dovete trattarle. Questo perché con i farmaci la profilassi primaria per il sanguinamento è efficace.

#### EMORRAGIE DI ORIGINE OSCURA

- Rappresentano il 5 % di tutte le emorragie digestive
- Andamento cronico o intermittente
- Raramente hanno carattere di acuzie tale da richiedere provvedimenti urgenti
- Di difficile diagnosi perché spesso originano da patologie localizzate a livello dell'intestino tenue, poco accessibile dal punto di vista diagnostico
- Si distinguono in
  - **oscuere – palesi** : in cui si ha sanguinamento evidente, in genere melena
  - **oscuere – occulte** : in cui gli unici segni del sanguinamento sono un'anemia sideropenica e la positività della ricerca del sangue occulto fecale
- Le cause principali di sanguinamento delle emorragie di origine oscura sono:
  1. angiodisplasie
  2. MDK
  3. lesioni ileali o digiunali da FANS
  4. tumori benigni / maligni dell' intestino tenue

#### EMORRAGIE DEL TRATTO INFERIORE

**INCIDENZA: 20 – 25 / 100.000 AUMENTA CON L' ETA'**

**MORTALITA' GLOBALE: è inferiore al 5 %**

- Le emorragie del tratto inferiore sono sanguinamenti della parete di digiuno, ileo, colon, del sigma, del retto e dell'ano, anche se nella maggior parte dei casi si verificano a livello del colon.
- L'ano, localizzato al di sotto dell'ampolla rettale, è costituito da un doppio sfintere e da una struttura vascolare importantissima, corrispondente alle emorroidi. Trattasi di un plesso venoso, che può dare patologia quando si dilata. La dilatazione porta alla formazione di estroflessioni sacciformi e quindi ad un assottigliamento della parete del vaso. Pertanto la conseguenza ovvia è la rottura del vaso ed il sanguinamento. L'emorragia digestiva inf. comprende anche il sanguinamento del plesso emorroidario.
- Le emorragie digestive inf. sono tipicamente più freq. di quelle superiori ma sono tipicamente meno gravi perché in caso di ipertensione portale o di cirrosi si formano gli shunt fisiologici cava-porta, che comprendono tra l'altro il plesso venoso sottomucoso dell'esofago. Questi shunt permettono al sangue di bypassare il fegato e di giungere nel circolo sistemico della vena cava attraverso le vene emiazigos.

- Se quelle vene che stanno nell'esofago si dovessero rompere, si avrà un'emorragia digestiva al di sopra del Treitz ed il pz si accorgerà molto prima del sanguinamento perché lo vomiterà (ematemesi).
- Questa situazione è molto pericolosa perché caratteristicamente un pzt su tre muore.
- Il **sanguinamento digestivo superiore è più grave!!!**
- Il sanguinamento delle emorragie digestive inf. è quasi sempre di piccole dimensioni (80-200 ml), comunque autolimitantesi e di origine venosa, soprattutto dovute alle emorroidi. Queste non sono mai pericolose perché facilmente aggredibili e perché si tratta di sanguinamenti che tendono ad autoestinguersi perché la P nel plesso è molto bassa.

#### CAUSE DI EMORRAGIE DIGESTIVE

##### 1. EMORROIDI

##### 2. TUMORE DEL COLON-RETTO

- tumore molto frequente
- causa molto freq. di morte, anche se può essere guarito se preso in tempo

##### 3. RCU

- tipicamente da rettorragia
- il morbo di Crohn è molto più difficile che sanguini: il Crohn del colon può sanguinare, ma non è tipico

##### 4. POLIPI: cioè tumori benigni

##### 5. ANGIODISPLASIA DEL TENUE

##### 6. COLITE: se molto seria (anche se è piuttosto rara).

##### 7. DIVERTICOLI

##### 8. DIVERTICOLO DI MECKEL

- è una malformazione congenita localizzata a 60 cm. dalla valvola ileo-cecale.
- se infiammato entra in DD con l'appendicite acuta
- può essere caratterizzato da un punto di vista istologico dalla presenza di una metaplasia gastrica, responsabile della secrezione di Hcl. Quest'ultimo non potendo essere tamponato in alcun modo tende a perforare, dando un quadro di peritonite del tutto sovrapponibile a quello dell'appendicite acuta.

#### EMORRAGIA CATACLISMATICA

- un aneurisma dell'aorta addominale quanto è più grande, tanto più è pericoloso e necessita di un intervento chirurgico.
- Se un aneurisma dell'aorta si rompe il sangue va nel retroperitoneo.
- Può succedere, però, che l'aorta si fistulizzi nel duodeno con l'entrata di sangue nel TGI. Questo evento è noto come **emorragia cataclismatica**.
- Il sangue è uno dei migliori lassativi esistenti al mondo, capace di aumentare significativamente la peristalsi, per cui quando 300-400 cc di sangue transitano attraverso l'intestino, ne inducono dapprima la liberazione dalle feci frammiste a sangue digerito e, successivamente, una franca rettorragia. In questo caso dell'emorragia cataclismatica il sanguinamento è a monte del Treitz, ma il risultato è un'emorragia digestiva inf.
- L' **emobila** è la presenza di sangue nella bile x ragioni di pressione. La pressione della vena porta è molto bassa, ma comunque di gran lunga superiore a quella presente nel coledoco. La pressione nell'arteria epatica è alta ( intorno ai 120 mmHg). Immaginiamo il caso in cui si crei una fistola tra un vaso ed il coledoco, non sarà la bile a passare nel vaso, bensì il contrario. Clinicamente succede che una grossa quantità di sangue riempirà le vie biliari, passerà in duodeno ed avremo nuovamente una emorragia cataclismatica.

- Se si verifica un'emorragia digestiva, le conseguenze cliniche saranno dipendenti da tre fattori:

1. **quantità di sangue che il pz possiede** (pensiamo ad es. ad un pz cirrotico che di sangue non ne ha tanto);
2. **il tempo durante il quale quell'emorragia si verifica**: Se il pz perde 500 cc di sangue in 6 gg, il suo organismo riesce a riequilibrare la volemia, perciò il sintomo sarà quasi assente. Se invece la perdita è rapida, la volemia si modificherà al punto tale da dare sintomi.
3. **la quantità di sangue che il pz ha perso.**

#### SINTOMI

Considerando i 3 punti precedenti, si capisce come un pz con un'emorragia digestiva possa avere i sintomi più disparati.

#### SINTOMI tipici di una condizione di ridotta emorragia o di perdita prolungata nel tempo:

- sudorazione;
- ipotensione;
- sete;
- tachicardia.

#### SINTOMI TIPICI in caso di un'emorragia massiva o rapida nel tempo:

- shock emorragico;
- marcata ipotensione;
- oligo-anuria;
- confusione;
- coma.

**DIAGNOSI****ANAMNESI:**

- se il pz ci dice di avere i diverticoli, le emorroidi, ecc, già solo con un'anamnesi potremmo fare diagnosi
- Quando un pz ci riferisce rettorragia, la prima cosa che facciamo è chiedere se il sangue vernicia le feci o è ad esse commisto.
- Inoltre, vi può essere la "rettorragia della carta igienica", cioè il pz. non emette sangue con le feci, tuttavia, dopo essersi pulito sulla carta igienica compare il sangue. Quest'ultima condizione è quella che ci preoccupa di meno.
- Ci preoccupa molto la condizione in cui il sangue è frammisto alle feci.

**ESAME OBIETTIVO:**

- Se dall'anamnesi non ricaviamo nulla, facciamo un e.o.
- ES1. se troviamo delle teleangectasie cutanee, il sanguinamento digestivo potrebbe essere dovuto molto verosimilmente ad un'angiodisplasia del tenue.
- ES2. Se il pz ha i nei, possiamo pensare alla sindrome di Peutz-Jeghers. Questa sindrome è una poliposi del colon, laddove i polipi sanguinino, si ha l'emorragia.
- Valutare la **pressione arteriosa** e la **frequenza cardiaca !!!!**
- L'ipotensione ortostatica (una diminuzione maggiore del 10% della pressione arteriosa sitolica nel passare dal clinostatismo all'ortostatismo) o un aumento della FC maggiore di 10 bpm (sempre nel passare dal clinostatismo all'ortostatismo) possono essere espressione della perdita del 10% del sangue che avete nell'organismo
- Quando un pz arriva la prima cosa da fare è ristabilire l'**omeostasi circolatoria**.
- Inoltre bisogna chiedere la **coagulazione**: nel caso che il pz abbia un'alterazione della coagulazione voi dovete ristabilire una coagulazione normale. Questo molto spesso viene dimenticato.

**ISPEZIONE ED ESPLORAZIONE RETTALE**

- Visto che la causa più freq. di emorragia digestiva inf. sono le emorroidi, il medico deve fare prima l'ispezione della regione anale. Infatti, è possibile che si veda un gavocciolo emorroidario che sta per sanguinare o che lo abbia già fatto.
- Se l'ispezione viene negativa, facciamo l'esplorazione rettale. Si introduce il dito indice nell'ano del pz. Una volta tirato fuori il dito ed appurato che il guanto sia sporco di sangue, possiamo ragionevolmente dire che il pz abbia sanguinato.
- Prima di estrarre il dito andare alla ricerca di eventuali masse indice di un tumore del retto, esplorare il cavo del Douglas o l'ovaio, palpare la prostata, valutare l'eventuale presenza di un'ulcera (importantissima in caso di emorragia) ed infine il tono dello sfintere anale.

**ESAMI DI LABORATORIO**

- bisogna domandare sicuramente c'è l'**emocromo**: talvolta il pz può presentare un ematocrito normale perché perde nelle stesse quantità la parte liquida e la parte corpuscolata.
- dosare l' **azotemia**: si alza per la digestione dei prodotti del metabolismo del sangue.

**NEOPLASIE****1. ESOFAGO****EPIDEMIOLOGIA****Epidemiologia - in Italia****Epidemiologia - in USA**

- 15.560 nuovi casi stimati nel 2007 in USA
- 13.940 decessi stimati nel 2007 in USA
- M:F = 3-4:1
- V-VI decade

• Bassa incidenza in Italia: 0,8-4,9/100 mila abitanti

• 2000 nuovi casi l'anno

• Le regione più colpite sono il Trentino, il Friuli Venezia Giulia e la

Lombardia

• M:F = 3-4:1

• VI-VII decade

- Il tumore dell'esofago è uno dei pochi tumori che ha una distribuzione "a macchie di leopardo", cioè ci sono delle zone in cui è particolarmente frequente.
- Ha un'elevata incidenza soprattutto in Cina e in Giappone, che proprio per questa ragione sono diventati i paesi pionieri dello sviluppo dell'endoscopia. Non è un caso che tutta la più sofisticata tecnologia video, associata alla drammatica necessità di vedere molto bene questo tipo di tumori, nasce proprio in queste nazioni. La SONY, per l'appunto, è giapponese.
- Esistono **due tipi di tumori esofagei**, distinti in base all'istologia. Esiste:
  - il **carcinoma squamocellulare**
  - l'**adenocarcinoma**
- Un tempo il carcinoma squamocellulare era rispetto al totale l'80%, mentre il restante 20% era costituito dall'adenocarcinoma. Oggi invece il 50% è costituito da **adenocarcinoma semplice** e il restante 50% da **carcinoma squamocellulare**.

- Laddove il tumore dell'esofago è endemico, la percentuale di carcinoma squamocellulare aumenta.
- Laddove esso non è endemico (Italia, USA, Europa) aumenta la percentuale di adenocarcinoma semplice.
- **La neoplasia dell'esofago è un tumore la cui incidenza sta aumentando perché sta aumentando sia l'incidenza della malattia da reflusso che l'età media in cui questa si contrae.**
- **L'adenocarcinoma in particolare sta aumentando la sua prevalenza perché è questa la forma che deriva dalla displasia.**
- **Questo significa che la malattia da reflusso in qualche modo può creare i presupposti per l'insorgenza di un tumore dell'esofago.** Quindi parliamo di una malattia ad insorgenza assolutamente benigna e curabile con dei farmaci, ma che può portare da un rischio di tumore dell'esofago, che è un tumore ad alta aggressività, che si cura con difficoltà ed ha una prognosi a 5 anni pessima.
- Ricapitolando, **se aumenta la malattia da reflusso, aumenta il numero di pazienti che hanno l'esofagite, aumenta il numero di pazienti che hanno l'esofago di Barrett e quindi la displasia; quindi aumenta il numero di pazienti con adenocarcinoma dell'esofago.**
- Entrambi questi tumori (adenocarcinoma semplice e adenocarcinoma squamoso) hanno una **prognosi complessiva a 5 anni del 10 %; ciò significa che a 5 anni dal momento della diagnosi il 90% dei pazienti muore.**
- Ciò ci fa pensare che noi non siamo in grado di trattarlo, ma soprattutto non siamo capaci di fare diagnosi precoce; da qui la necessità di ripetuti controlli in persone affette da esofagite, finché non guariscono o finché non abbiamo dimostrato in maniera precoce la presenza di una displasia severa.

Anche per il tumore dell'esofago il cardine della terapia è chirurgico. Ovviamente ciò non significa che il chirurgo guarisce questi pzt, ma significa soltanto che se un paziente ha un tumore che al momento della diagnosi non viene etichettato come asportabile chirurgicamente, quel paziente è fuori da una potenzialità di trattamento chirurgico radicale.

In questo modo distinguiamo due categorie di pazienti:

- Pazienti in cui ha un senso effettuare un intervento chirurgico di asportazione del tumore dell'esofago;
- Pazienti in cui **non** ha senso effettuare un intervento chirurgico di asportazione del tumore dell'esofago.

Oggi è un tantino inappropriato parlare di pazienti operabili e non operabili, dal momento che esistono tumori operabilissimi ma che non vengono operati. **A rendere un tumore operabile non è la possibilità di effettuare un gesto tecnico, ma la validità oncologica di quel gesto.** Se c'è un paziente con tumore dell'esofago e con quattro metastasi polmonari, noi potremmo anche asportare il tumore e le quattro metastasi polmonari, ma tutto ciò non ha un senso oncologico.

**A stabilire se qualcosa ha o meno un senso oncologico sono le evidenze scientifiche.**

Abbiamo detto che un tumore dell'esofago può guarire solo se viene asportato chirurgicamente. Abbiamo anche detto che solo il 10% dei pazienti guarisce dopo 5 anni dalla diagnosi di neoplasia dell'esofago. Ma di questo 10%:

- Il 6% è costituito da pazienti che vengono **operati chirurgicamente**;
- Il 2% è costituito da pazienti in cui c'è stata una diagnosi precocissima di tumore dell'esofago e così è stato possibile effettuare la **mucosectomia**;
- Il restante 2% è costituito da pazienti sottoposti a **terapie complementari**<sup>2</sup>, cioè che si completano vicendevolmente. Si è scoperto, infatti, che **il tumore dell'esofago è particolarmente sensibile a un'associazione di radioterapia e chemioterapia, in cui la chemioterapia ha la sola funzione di sensibilizzare la terapia irradiante.** Accade che la chemioterapia porta tutte le cellule neoplastiche in una data fase, in modo tale che la radiazione è particolarmente sensibile. Questi pazienti sono considerati non operabili e così vengono avviati a un trattamento radio-chemio terapeutico. Dopo 3 o 4 mesi si fa la stadiazione dello stesso tumore e verificiamo se il paziente è diventato operabile. A quel punto operiamo il paziente, che in tal modo guarisce.

## SINTOMI

- **disfagia:** a causa della stenosi che si viene a creare;
- **rigurgito:** solo come conseguenza della disfagia.

Il rigurgito è tipico di altre malattie quali:

- Acalasia;
- malattia da reflusso gastroesofageo;
- stenosi benigna; dopo l'ingestione volontaria (in caso di tentato suicidio) o involontaria di caustici si può avere, se si è particolarmente sfortunati, una perforazione dell'esofago seguita da mediastinite e quindi morte, oppure, se la sorte viene in soccorso, si può andare incontro a un'esofagite talmente devastante che nel giro di 15 giorni porta alla formazione di una stenosi esofagea benigna.
- diverticoli esofagei.

## ALTRI SINTOMI

<sup>2</sup> Questo trattamento complementare viene detto anche neoadiuvante.

L'**adiuvante** è un trattamento di rafforzamento al trattamento chirurgico **dopo** l'intervento (quindi post-chirurgico), inventato negli anni '70 e '80.

Il **neoadiuvante** è un trattamento di rafforzamento al trattamento chirurgico **prima** dell'intervento (quindi pre-chirurgico) e fu scoperto temporalmente dopo l'adiuvante, da cui la denominazione **neoadiuvante**.

Questi concetti ovviamente valgono per qualsiasi tipo di tumore.

## Sintomi

Disfagia	89%
Calo ponderale	56%
Dolore <u>retrosternale</u>	34%
Rigurgito	19%
Brucciore <u>retrosternale</u>	7%
Singhiozzo	5%
Raucedine	5%
Astenia, anoressia	5%
Tosse	4%
Ematemesi	4%
Scialorrea	1%
Melena	1%

- **calo ponderale:** nel 56% dei casi; La riduzione dell'assunzione del cibo e le richieste di sostanze nutritive da parte del tumore spiega il calo ponderale.
- **anemia**
- **raucedine:** il tumore del terzo medio dell'esofago può estendersi al di fuori del lume esofageo fino ad andare a infiltrare i nervi ricorrenti, che vanno a innervare le corde vocali. Questo sintomo è di forte allarme, perché rischiamo di trovarci di fronte a un paziente che ha una neoplasia talmente avanzata da non essere operabile e quindi non rientrare nel famoso 6%.

## TNM (Tumor, Node, Metastasis)

### TNM

<b>Tis</b>	Estensione alla mucosa
<b>T1</b>	Estensione alla sottomucosa
<b>T2</b>	Estensione alla muscolare
<b>T3</b>	Estensione all'avventizia
<b>T4</b>	Estensione alle strutture adiacenti
<b>N1</b>	Estensione ai linfonodi regionali
<b>M1</b>	Estensione agli organi distanti
<b>Stadiazione</b>	
<b>Stadio I</b>	T1 NO M0
<b>Stadio II</b>	T2 NO M0
<b>Stadio III</b>	T1-3 N1 M1
<b>Stadio IV</b>	T4 NO-1 M1

Lo stadio clinico dei tumori è basato sulle dimensioni della lesione primitiva, sull'entità della diffusione ai linfonodi regionali e sulla presenza o meno di metastasi.

“L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) utilizza una classificazione denominata **Sistema TNM**, dove T sta per tumore primitivo, N sta per nodes, quindi coinvolgimento dei linfonodi regionali e M per Metastasi. La stadiazione TNM varia per ciascuna specifica forma di tumore, con principi generali comuni per tutti i tumori. Le dimensioni della lesione primitiva sono indicate con numero crescente da T1 a T4. T0 o Tis è usato per indicare una lesione in situ.

N0 indica l'assenza di coinvolgimento linfonodale, mentre da N1 a N3 si identificano interessamenti di un numero sempre crescente di linfonodi. M0 significa assenza di metastasi a distanza, mentre M1 o a volte M2 indicano la presenza di metastasi ematiche e una valutazione sul loro numero”.

Il TNM inquadra in tal modo degli stadi.

Gli stadi del tumore dell'esofago vengono fatti in base ad analisi strettamente prognostiche, si cerca di regolare gli stadi I, II, III e IV sulla base della prognosi in modo da identificare classi differenti di pazienti.

Ovviamente lo stadio IV avrà una prognosi assolutamente infausta, lo stadio I avrà una prognosi assolutamente fausta. Il problema è che allo stadio III e IV, che sono i più gravi; appartiene la stragrande maggioranza di pazienti neoplastici.

### **STADIAZIONE del tumore dell'esofago**

Si studia innanzitutto il tumore primitivo attraverso una **gastroscopia** che ci permette di:

- capire dove si trova il tumore;
- effettuare un prelievo bipotico e in tal modo analizzare il tipo di tumore.

Associata alla gastroscopia, da un bel po' di anni, si effettua anche l'**ecoendoscopia**, che serve ad ottenere:

- una pressoché perfetta **stadiazione del T**

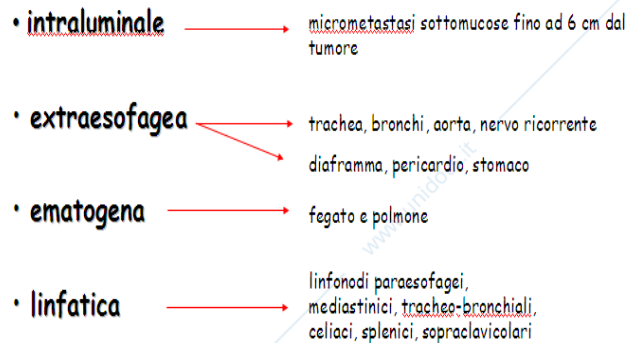
- in buona parte **anche la stadiazione dell'N.**

Nell'ecoendoscopia una sonda ecografica viene posta sulla parete esofagea attraverso l'endoscopio. Tramite essa si studia

- l'invasione del tumore
- l'eventuale invasione del tumore attraverso gli organi adiacenti
- il coinvolgimento dei linfonodi regionali.

La stadiazione dell' M viene eseguita tramite TAC total body.

## Diffusione



- Le sedi più frequenti di metastasi del tumore dell'esofago sono a livello essenzialmente **epatico** per la disseminazione ematica e linfatica.
- Se le metastasi sono ematogene, esse sono più frequenti a livello del fegato che a livello polmonare. Il drenaggio dell'esofago è lo stesso di tutto il resto dell'apparato digerente, quindi non completamente cavale ma un drenaggio portale.
- Le metastasi polmonari non hanno una disseminazione loco-regionale: la cellula neoplastica tramite la vena porta giunge al fegato, attraverso il circolo intraepatico passa nelle vene sovraepatiche e poi nella cava inferiore. Giunge al cuore destro e tramite di esso giunge al polmone.

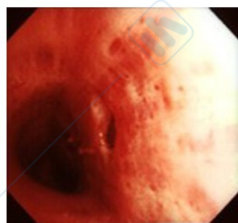
Perché si fa una TC total body, nonostante sappiamo che le sedi principali di metastasi sono a livello epatico e polmonare? Per rispettare una procedura standard. Insomma è opportuno che quando stadiamo un tumore, venga fatta la stessa stadiazione ovunque; Nel caso proprio del tumore dell'esofago si è scoperto che la stadiazione deve comprendere una TC total body. Mentre, ad esempio, nel caso del tumore del colon si fa una TC torace, addome e pelvi.

- La **TC-PET** è il futuro. Oggi quando si parla di stadiazione dell'esofago ci riferiamo ancora alla TC semplice.
- La prossimità dell'esofago con l'albero bronchiale e con i polmoni fa sì che il 15%-20% dei pazienti affetti da tumore dell'esofago ha un'infiltrazione dei polmoni e dei bronchi principali. E' evidente quindi, che la stadiazione della malattia neoplastica esofagea può comprendere anche la **broncoscopia**.

## Broncoscopia

Va effettuata di routine per escludere:

- 1) neoplasie sincrone ORL
- 2) interessamento dell'albero **tracheo-bronchiale**  
(fistole, infiltrazione)



La causa di morte ultima dei pazienti neoplastici non è il tumore. Non si muore mai di tumore, ma delle sue complicanze:

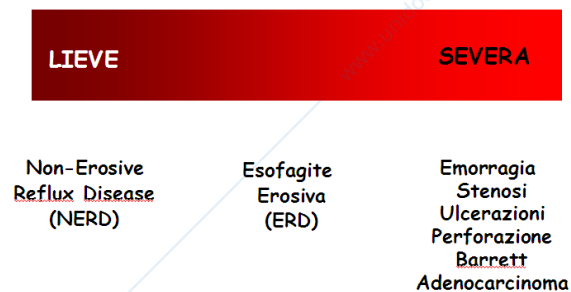
- **cachessia;**
- **embolia polmonare** secondaria a trombosi venosa profonda;
- **coagulopatie paraneoplastiche;**

- **di fame**, se il paziente non viene curato egli muore di fame in senso stretto del termine. I pazienti che non sono curabili hanno bisogno di una nutrizione artificiale e se quest'ultima non viene fatta il paziente muore. Nel 2008 è difficile pensare che un paziente con un tumore dell'esofago, per quanto non operabile, possa morire di fame. E' possibile, infatti, fare nutrizione artificiale oppure l'endoscopista può mettere delle protesi che bypassano il tumore e consentono al paziente di mangiare.

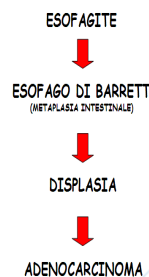
### ADENOCARCINOMA

- La **malattia da reflusso MRGE** è ad alto impatto sociale perché non solo fa stare male incidendo sulla qualità della vita dei pazienti, ma può diventare clinicamente rilevante, con l'instaurarsi di uno stimolo flogistico cronico esofageo fino ad arrivare ad esofagite, per poi dar vita a una metaplasia (esofago di Barrett).
- A questo punto siamo di fronte a un paziente che se non trattato adeguatamente può andare incontro a una neoplasia e quindi ad un adenocarcinoma dell'esofago.
- **Prognosi a 5 anni severa:** solo il 10% dei pz è ancora vivo. **Prognosi più severa è soltanto quella dell'adenocarcinoma duttale del pancreas.** Siamo di fronte a uno dei tumori solidi più gravi che esistono in termini prognostici. Il tumore dell'esofago è la **VI causa di morte per tumore nel mondo**

### GERD - uno spettro di malattie...



- Mentre non c'è accordo nell'affermare che un paziente che non abbia esofagite pur avendone i sintomi potrà in futuro sviluppare esofagite, ad unanimità si sostiene che **un paziente con esofagite endoscopicamente dimostrata può avere un esofago di Barrett, e quindi una displasia e quindi un tumore.**



L'esofago di Barrett è un classico esempio di metaplasia<sup>3</sup>.

- tra la giunzione esofagea e quella gastrica esiste una zona anatomica istologica complessa. La **linea Z** è la zona di confine delle due mucose, così chiamata perché ha un andamento irregolare

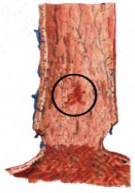
**ESOFAGO DI BARRETT:** è una definizione anatomo-patologica; esistono e vengono classificati 3 tipi di esofago di Barrett. Il vero esofago di Barrett come noi lo intendiamo è una metaplasia intestinale colonica completa.

NB: la **scoperta** dell'esofago di Barrett è **endoscopica**, ma abbiamo bisogno di una **conferma istologica** che ci dica che si tratta di esofago di Barrett o di mucosa fundica transizionale o una differenziazione cardiale di quel tipo di epitelio.

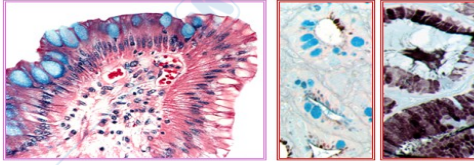
- La sede più tipica di questa metaplasia è il **terzo distale** dell'esofago
- Distinguiamo:
  - **ultrashort Barret:** la metaplasia è molto poco estesa al di là della linea Z
  - **short Barret:** la metaplasia si estende non oltre i 3 cm dalla linea Z
  - **long Barret:** se la metaplasia si estende oltre 3 cm dalla linea Z

<sup>3</sup> METAPLASIA: trasformazione di un tessuto differenziato (ad es. un epitelio) in un altro differenziato della stessa derivazione istogenetica in assenza di atipia cellulare.

## Esofago di Barrett Metaplasia intestinale



Cellule goblet intercalate ad Epitelio Colonnare



La linguette di esofagite che viene mostrata in questa figura è dovuta al danno probabilmente acido sulla mucosa esofagea.

n.b le cell goblet contengono mucina.

- Se all'endoscopia il paziente mostra un'esofagite, la prima cosa da distinguere è se il paziente ha un'esofagite o una metaplasia e per fare ciò si ricorre al prelievo bioptico. Nel caso in cui si riscontri la metaplasia, e quindi l'esofago di Barrett va indagata la presenza di un' eventuale displasia.
- L'esofagite del tratto distale dell'esofago è la più tipica e anche la meno grave, infatti è verosimile che sia stata l'azione dell'acido a provocare quel danno
- con un follow-up e una terapia medica appropriata è possibile che la malattia regredisca.
- Una metaplasia al terzo medio, invece, è una metaplasia meno responsiva alla terapia medica e quindi ci preoccupa maggiormente.
- Il vero compito del medico è quello di riconoscere all'interno della metaplasia aree di displasia

## Displasia

- Alterazioni genetiche che condizionano la crescita cellulare.
- nuclei ingranditi, ipercromici, pleomorfi; aumento dell'attività mitotica; mitosi atipiche; perdita della maturazione citoplasmatica; perdita della polarità cellulare; complessità dell'architettura epiteliale
- non crescita invasiva.

- La displasia si divide in basso ed alto grado sulla base delle anomalie istologiche. **Ad un grado maggiore di anomalie corrisponde un maggiore danno genetico e un maggiore rischio di carcinogenesi.** Dinanzi ad una displasia, accertata biopticamente, va indagato il grado.

### GRADI DI DISPLASIA

- **Lieve** (presenta poche alterazioni che spesso derivano da insulti infiammatori che sono possibili a livello della mucosa del terzo inferiore dell' esofago)
- **moderata**
- **severa**

Non c'è nessuna differenza tra una displasia di alto grado come viene definita oggi e un carcinoma in situ. Questo è il contesto pratico, quotidiano, che tiene conto delle difficoltà diagnostiche e terapeutiche dell' esofago di Barrett con displasia.

- **Quindi l'esofago di Barrett è una metaplasia intestinale e non va considerata come una precancerosi:** tuttavia, quando all' interno di questa metaplasia rileviamo una displasia rientriamo in un' altra categoria di studio ed osservazione.
- A questo punto si può pensare di asportare, solo in caso di displasia, la mucosa esofagea.
- Come si fa un prelievo bioptico? Oggi esiste un vero e proprio **protocollo di campionamento.** Se non fosse così non tutti i pazienti riceverebbero lo stesso standard di sicurezza e non tutti i pazienti, affetti da esofagite, avrebbero la possibilità di sapere se sono affetti da un'esofagite semplice, o se sono progrediti a una metaplasia o a una displasia.
- Partendo da alcune zone in cui si ha segno di esofagite si arriva in tutte le zone in cui si ha davvero esofagite, si fanno campionamenti multipli.

- È importante un campionamento sistematico in caso di una displasia all'interno di un Barrett, essendo questa una lesione focale. Oggi vengono applicati a livello internazionale dei protocolli di campionamento del Barrett che sono rigorosissimi, che prevedono il prelievo in tutti e 4 i quadranti, a diversa altezza, in maniera veramente metodica.
- Anche in uno short o in un ultra short Barrett vanno fatti tutti gli accertamenti biotici
- Nonostante questo, **non sempre è possibile cogliere il campione eventualmente positivo per displasia o eventualmente per adenocarcinoma**. Infatti, anche se si fa un campionamento accurato si può non cogliere quello che si cerca, pur facendo molte biopsie. Questo succede perché l'adenocarcinoma all'inizio non ha una diffusione tale da consentirci una diffusione rapida ed immediata.
- Oltre al campionamento biotico fondamentale possiamo aggiungere il **brushing**, perché andando a raccogliere delle cellule da più superfici, forse in qualche modo possiamo arrivare ad una diagnosi più dettagliata e più precisa;
- anche queste altre metodiche: **cromo-endoscopia, fluorescenza, spettroscopia light scattering e eco-endoscopia** sono utili per avere maggiori dettagli.

**Nei pazienti con Barrett il riscontro di displasia:**

- di basso grado è nel 70%
- di alto grado nel 2,5%
- Questi due dati sono importanti: se noi sottoponiamo un paziente ad un intervento chirurgico di esofagectomia, perché sospettiamo una displasia di alto grado, noi, a seconda delle casistiche che analizziamo possiamo trovare un tumore dell'esofago in una percentuale di casi variabile dal 38 al 73%. **E' meno frequente la displasia di alto grado, però, quando abbiamo una displasia di alto grado in un esofago di Barrett il rischio di trovare un tumore in un'altra zona è molto alto.**

## ITER OPERATIVO

**Nel momento in cui noi abbiamo fatto diagnosi di esofago di Barrett:**

- in prima istanza **quantizzare** l'importanza di quell'esofago di Barrett
- andare alla **ricerca della displasia**
- **vedere che displasia è** per decidere cosa fare

A questo punto, si può:

1. attuare una **sorveglianza endoscopica**, infatti si potrebbe non attuare alcun tipo di trattamento operativo. Ovviamente il paziente potrebbe richiedere un trattamento farmacologico se alla base c'è, per es., una malattia da reflusso, ma in realtà si potrebbe decidere di non fare nulla sulla mucosa malata. Le **indicazioni** alla sorveglianza endoscopica sono:
  - per pazienti che non possono sopportare un intervento più grande
  - in tutti quei casi in cui l'esofago di Barrett si ferma alla metaplasia intestinale: se non abbiamo displasia di nessun tipo, non dobbiamo far altro che verificare nel tempo la situazione anatomico-patologica e quelli che potrebbero essere i limiti.

Nello specifico i **limiti** potrebbero essere rappresentati da:

- **difficoltà** che potremmo avere nel **campionamento completo** di tutte le zone interessate dalla metaplasia intestinale
- **alto rischio di falsi negativi**, perché comunque per quanto accurate possano essere le biopsie, esse sono random ed i costi sono alti, questo perché la situazione prevede un controllo endoscopico almeno ogni tre mesi.

2. **Agire** nei confronti della displasia, se è stata riscontrata, attraverso una delle seguenti possibilità:

- **trattamento endoscopico**
- **trattamento farmacologico**
- **trattamento chirurgico**

Ovviamente va valutato il tipo di displasia riscontrata, se moderata o severa.

### DISPLASIA MODERATA

- Dinnanzi a una displasia moderata ci si muove appellandosi anche un po' al **buon senso clinico**.
- **Il paziente con una terza diagnosi di displasia moderata ci preoccupa molto di più di un paziente con una diagnosi occasionale di displasia moderata.**
- C'è da preoccuparsi anche quando **il paziente non risponde alla terapia medica** e così la volta seguente alla diagnosi di esofago di Barrett, si fa diagnosi di displasia.
- Se il paziente non è stato compliant con la terapia medica si può prospettare la terapia chirurgica, visto che ci sono buone probabilità di passaggio dalla malattia da reflusso alla displasia moderata.
- Se un paziente ha ancora spazio per fare terapia medica la si fa e si esegue un follow-up endoscopico molto stretto (ogni due-tre mesi)

### DISPLASIA SEVERA

- Tutti concordano nel sostenere che la displasia severa va trattata, non c'è ancora certezza su come trattarla.
- Oggi esistono evidenze scientifiche di alto livello che ci dicono che l'approccio chirurgico è una buona soluzione.
- Ovviamente c'è sempre da tenere in considerazione il **rapporto costi benefici**.
- I **costi** in questo caso sono l'**assenza dell'esofago**, di fatto l'**assenza** anche dello **stomaco**, poiché quest'ultimo prende il posto dell'esofago, ma soprattutto altro costo sono le **complicanze dell'intervento chirurgico**.
- L'intervento di esofagectomia totale ha tante complicanze tra cui vi è il **rischio di morte che oscilla tra l'1% e il 3%**.
- La possibilità di avere **complicanze serie è intorno al 20%**. Quando parliamo di complicanze serie ci riferiamo a:
  - **polmonite;**

- mediastinite;
- deiscenza dell'anastomosi.
- Dinnanzi alla displasia severa qualcuno suggerisce non l'esofagectomia totale, ma l'approccio per via endoscopico, prelevando porzioni di mucosa che vengono inviati all'anatomo-patologo. Sulla base del risultato istologico si decide se il trattamento è terminato o deve progredire.

### TRATTAMENTO ENDOSCOPICO

- si avvale di diverse metodiche, ma quella più importante è la **mucosectomia endoscopica**
- la mucosectomia endoscopica consiste nell' **ablazione endoscopica della mucosa**
- è una tecnica usata non solo per l' esofago, ma anche in altri distretti dell' apparato gastro-enterico es. mucosectomia della lesione gastrica o anche in duodeno.
- Quello che si deve fare è l' asportazione di tutta la mucosa interessata, che può essere un polipo sessile o un' area di esofago di Barrett distante dalla giunzione esofago-cardiale.
- Tecnicamente si infila la sottomucosa con soluzione salina, in questo modo si solleva la mucosa; si prende quindi un' ansa metallica a forma di cappio con la quale si circonda la lesione, la si strangola e la si resecta.
- In questo modo si preleva tutta la mucosa e si può eseguire un esame istologico dettagliato di quella porzione di mucosa.
- **Nell' esofago di Barrett questa procedura è di estrema importanza, perché se noi abbiamo un' area circoscritta di metaplasia intestinale completa, cioè di esofago di Barrett e riusciamo ad eseguire una mucosectomia completa non cadiamo nel rischio di non riuscire a cogliere una diagnosi conclusiva.**

### TRATTAMENTO CHIRURGICO

- l'**esofagectomia** ancora oggi può rappresentare il *trattamento di elezione di un esofago di Barrett con displasia di alto grado, proprio perché è molto frequente, al di sopra del 70% la probabilità che si tratti già di un tumore.*
- Il peso specifico di quest' intervento è molto alto, perché è un *intervento molto impegnativo* e ha una percentuale di mortalità non elevatissima, ma comunque significativa ed è un intervento che si propone solamente in condizioni non rinviabili.
- *All' esofago si sostituisce un:*
  - un tubulo gastrico oppure
  - un tubulo colico
quindi o si porta in alto e si tubulizza lo stomaco oppure il colon.
- C'è alta **incidenza di adenocarcinoma nei pezzi operatori nei quali precedentemente c' era una diagnosi endoscopica di displasia di alto grado** e la mortalità nei centri che si confrontano con questo tipo di chirurgia è molto bassa.

### TUMORE DELLO STOMACO

#### EPIDEMIOLOGIA

DATI pubblicati dalla American Cancer Society nel 2006.

<b>Incidenza:</b> 8,1 casi per 100.000	<b>Mortalità:</b> 4,3 casi per 100.000
11,5 per 100.000 uomini	6,0 per 100.000 uomini
5,6 per 100.000 donne	3,1 per 100.000 donne

sopravvivenza globale a 5 anni del 30%

sopravvivenza a 5 anni in caso di trattamento radicale del 60%

- ➔ si vede come il tumore dello stomaco abbia un'alta incidenza e ancora oggi un'alta mortalità
- ➔ la diagnosi precoce è strettamente correlata con un intervento terapeutico più efficace e risultati migliori.
- ➔ In estremo oriente, particolarmente colpito da questa malattia per alcuni fattori ambientali che ne favoriscono l'insorgenza, c'è stato un notevole progresso nella diagnosi precoce della malattia
- ➔ in Giappone il tumore dello stomaco è estremamente diffuso
- ➔ Il motivo per cui è importante definire oltre all'incidenza della malattia tumorale anche il comportamento della stessa nei due sessi è che in tal modo è possibile definire il campo di azione di una eventuale prevenzione.

#### FATTORI DI RISCHIO

- *fattori ambientali:*
  - **dieta (cibi salati, affumicati, conservanti: nitrati e N-nitrosamine):** molti studi evidenziano che l'incidenza del tumore dello stomaco è notevolmente favorita, soprattutto in estremo oriente, dal tipo di alimentazione perché in quelle regioni si consumano cibi conservati con salatura e altri conservanti che portano alla formazione di nitrosamine.
  - **attività lavorativa (carbone, nichel, amianto):** la potenzialità cancerogena dell'amianto interessa anche l'apparato digerente: esofago e soprattutto stomaco
  - **fumo** legato non solo al tumore dello stomaco ma anche di esofago, pancreas, polmone).
- *lesioni precancerose (altri fattori di rischio):*
  - **Infezione da H.pylori**
    - l'infezione da H.pylori ha una prevalenza nella popolazione generale che è sicuramente sopra il 50%
    - rischio di sviluppare un tumore dello stomaco > 3-6 volte

**Gastrite cronica atrofica**

- rischio > 3-10 volte
- Ne esistono di due tipi: quella che rientra nella tumoregenesi è la gastrite cronica atrofica di tipo B. Questa si localizza in modo elettivo a livello dell'antro gastrico, manifestandosi con una atrofia diffusa delle cellule antrali e con solo una atrofia di aree focali del fondo.
- L'attività secretiva dello stomaco è conservata (la produzione cloridrica e la gastrinemia sono normali), l'atrofia interessa l'antro e solo aree focali del fondo, non vi sono autoanticorpi, inoltre è tipica del giovane adulto ed è spesso correlata ad un danno della mucosa gastrica provocato o da un reflusso biliare o dall'infezione da H. pylori o da entrambi.

**Pregressa gastroresezione**

- rischio > 2-6 volte

**Polipi adenomatosi**

- i polipi dello stomaco sono una condizione piuttosto rara
- 10-20% rischio per lesioni > 2 cm di diametro

● *altri fattori*

**Malattia di Ménétrier**

- Ulcera peptica cronica:** è al centro di un dibattito scientifico nel quale ci si è chiesto se, nel paziente che sviluppa il tumore, tale patologia fosse una ulcera cronica in grado di degenerare oppure sin dall'inizio si trattasse di una lesione neoplastica con una manifestazione pseudoulceraosa.

- I polipi dello stomaco sono frequenti in corso di malattia peptica

- come anche per il colon, c'è una sostanziale e fondamentale differenza tra:

- polipi iperplastici:** non hanno alcuna rilevanza oncologica e quasi sempre sono polipi secondari ad una flogosi, molto spesso sono chiamati polipi infiammatori. In altre parole c'è una gastrite o una duodenite e l'irritazione della mucosa porta alla formazione di polipi infiammatori che non hanno una struttura rilevante per un'evoluzione tumorale.

- polipi adenomatosi:** nella loro crescita possono andare incontro non solo ad un aumento volumetrico, ma anche ad una displasia e ad una degenerazione delle cellule da cui sono costituiti. Possono, quindi, portare alla formazione di un tumore dello stomaco.

**LA METAPLASIA INTESTINALE** è una trasformazione di cellule adulte di un tessuto in altre cellule non normali, non tipiche di quel tessuto stesso.

- Nell'esofago di Barrett, la metaplasia è una metaplasia colonnare: il normale epitelio pavimentoso pluristratificato si trasforma in un epitelio colonnare.
- Anche a livello dello stomaco si può riscontrare la presenza di una metaplasia, così come di una displasia. La metaplasia non rappresenta una malattia: tuttavia è una situazione che merita attenzione soprattutto se è associata ad altre condizioni.
- All'interno della metaplasia, infatti, è possibile valutare la presenza di displasia e il suo grado.
- La metaplasia può essere completa o incompleta sulla base della presenza delle cellule di Paneth:
  - COMPLETA:** cellule colonnari, cellule globose e cellule di Paneth
  - INCOMPLETA:** mancano le cellule di Paneth

La **DISPLASIA** è caratterizzata da alterazioni citologiche e strutturali delle cellule adulte di un tessuto (dimensione, morfologia, rapporto nucleo citoplasma, attività mitotica, differenziazione cellulare). Si possono identificare:

- **DISPLASIA a BASSO GRADO:** caratterizzata da modeste atipie cellulari (iperchromia nucleare) le quali non sono molto importanti
- **DISPLASIA a ALTO GRADO:** caratterizzata da alterazioni nucleari importanti, intensa attività mitotica, disordine architetturico. Tale displasia è difficile da differenziare da un carcinoma in situ.

- nella displasia le alterazioni citologiche vanno in progressione di gravità: possono riguardare solo le dimensioni delle cellule, ma possono interessare anche la morfologia, il rapporto tra nucleo e citoplasma, l'attività mitotica e poi la differenziazione cellulare. Inoltre a seconda della gravità si può avere una compromissione della architettura tissutale.

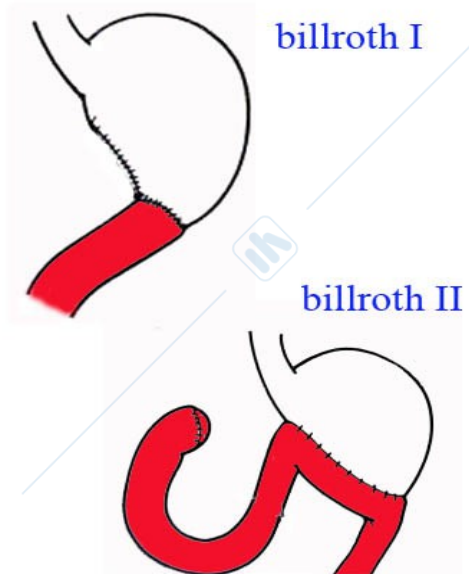
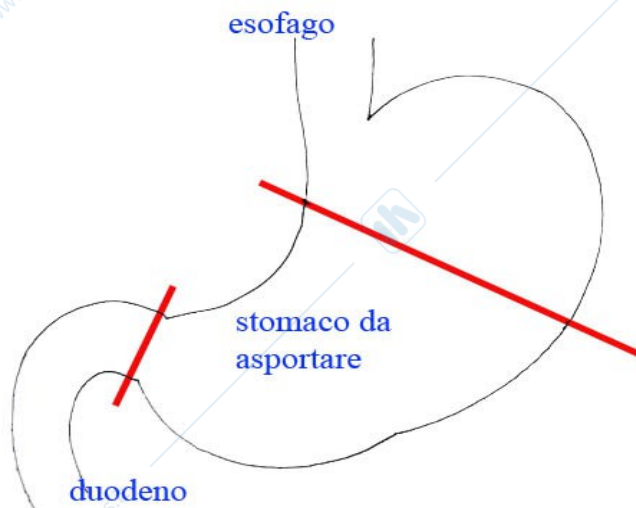
- Poiché è presente questa progressione di gravità le vecchie classificazioni identificavano tre tipi di displasia: lieve, moderata e severa. Oggi questo tipo di classificazione è stata abbandonata, perché nella classe intermedia andavano a cadere la maggior parte dei casi determinando confusione sia da un punto di vista di classificazione sia da un punto di vista di intervento terapeutico. Poiché la definizione del tipo di displasia presuppone uno specifico tipo di intervento è importante cercare di evitare definizioni ambigue delle alterazioni tissutali.

- Le più avanzate classificazioni anatomopatologiche prevedono infatti solo due tipi di displasia: di basso grado o di alto grado. Consideriamo l'esofago di Barrett per capire la differenza tra le due. Nella malattia da reflusso associata a Barrett è possibile osservare una displasia di basso grado se vi è un importante reflusso (la displasia di basso grado può essere secondaria ad una infiammazione), in questo modo l'attivazione cellulare porta ad una alterazione minima delle cellule, come modeste atipie cellulari. Questo non è un segno preoccupante che impone una cura immediata, è indice solo di una situazione che potrebbe evolvere. Ben diversa è la displasia di alto grado, dove le alterazioni sono tali per cui ci si può trovare già di fronte ad un tumore,

che è un carcinoma in situ, ma comunque è un tumore. A questo punto si impone un trattamento decisivo, che è importante soprattutto in una fase iniziale.

### RESEZIONE GASTRICA PARZIALE.

- Quando si parla di resezione gastrica nell'ambito della cancerogenesi gastrica, si intende essenzialmente un tipo di intervento eseguito molti anni fa per trattare la patologia peptica dello stomaco, quando ancora non c'erano tutti i farmaci odierni: infatti la cura della gastrite e dell'ulcera gastro-duodenale era una cura essenzialmente chirurgica.
- L'incidenza della malattia peptica è elevata nella popolazione relativamente giovane, cioè di uno o due decenni più giovane dell'età in cui si va a rilevare il tumore dello stomaco. Negli anni 80 era tipica una gastroresezione in pazienti giovani che avevano una importante sintomatologia dolorosa legata alla malattia ulcerativa.
- L'indicazione chirurgica, come terapia per tale patologia, prevedeva la resezione di almeno 2/3 dello stomaco e di parte del duodeno. Ciò era dovuto al fatto che se si lasciava un importante residuo gastrico c'era il rischio della riformazione di altre ulcere non solo nello stomaco ma anche nell'intestino a valle dell'intervento eseguito. Questo intervento di resezione era un intervento di gastroduodenoresezione, cioè si sezionava lo stomaco (lasciando un residuo gastrico più o meno grande), quindi si sezionava anche parte del duodeno (la parte colpita dalla malattia peptica) e si chiudeva il tutto con una anastomosi gastroduodenale.
- Infatti è da tenere presente che la malattia peptica interessa sia la parte distale dello stomaco, cioè antro gastrico e piloro, sia la prima porzione duodenale, cioè il bulbo duodenale. A questo proposito è importante rilevare che quando si trova un'ulcera nell'antro gastrico è importante trovare anche un'ulcera in duodeno perché ciò è segno di benignità di una malattia peptica.
- Alla fine di questo intervento, una volta asportata la parte interessata dalla malattia peptica, ci si trova di fronte ad una situazione in cui, per ristabilire una continuità delle vie digestive superiori, si mette in comunicazione diretta il fondo gastrico, o quello che rimane dello stomaco, con il duodeno. Ciò è possibile tecnicamente preservando una discreta quantità dello stomaco e poi collegandolo direttamente con il duodeno.
- Se nell'intervento sopra descritto viene lasciato troppo stomaco, tale intervento è scorretto nel caso si voglia trattare una malattia peptica; lo stesso intervento è invece corretto se si va a togliere un tumore distale dell'antro, perché in questo caso si può lasciare una maggiore quantità di stomaco (se chiaramente non è interessato dal tumore) la quale viene poi legata direttamente al duodeno.
- Esistono due tipi di ricostruzioni per ristabilire la continuità delle prime vie digestive: **RICOSTRUZIONE secondo BILLROTH I** e **RICOSTRUZIONE secondo BILLROTH II**.
- Il collegamento diretto tra fondo dello stomaco e duodeno si chiama ricostruzione secondo Billroth I.
- Quando si resecta gran parte dello stomaco e non c'è possibilità di avvicinare ciò che rimane dello stomaco al duodeno (in quanto nella malattia peptica la parte di stomaco resectata è notevole) si fa una ricostruzione Billroth tipo II: in questo caso il chirurgo deve prendere un segmento intestinale a valle del Treitz.
- il duodeno è un organo retroperitoneale, quindi fissato alla parete addominale posteriore dal peritoneo parietale. Il duodeno si continua con il digiuno a livello della flessura duodenodigiunale. Tale flessura è applicata alla parete addominale posteriore dal peritoneo parietale ed è fissata al diaframma dal muscolo di Treitz. Pertanto a valle di tale muscolo troviamo il digiuno che è mobile all'interno della cavità addominale perché non è retroperitoneale, quindi a tale livello si può prendere un'ansa intestinale, sollevarla e avvicinarla allo stomaco. In questo modo si fa un collegamento tra lo stomaco ed un'ansa intestinale a valle del Treitz.
- Poiché lo stomaco viene connesso con un'ansa a valle del duodeno, l'estremità di questo, che costituiva il bulbo duodenale e che è stata in parte resectata con l'intervento, viene chiusa tramite dei punti.
- L'ansa a valle del Treitz viene invece anastomizzata latero-lateralmente con lo stomaco: l'ansa viene aperta di lato e ciascun lembo della parete incisa viene connesso con la parete dello stomaco. In tal modo il bolo alimentare scende nel moncone gastrico e poi segue la via dell'intestino.
- La via biliare e i dotti pancreatici non vengono toccati, pertanto la bile ed il succo pancreatico vengono regolarmente prodotti e riversati nel duodeno, che adesso è chiuso ad una estremità, dove seguono il decorso del duodeno stesso che prosegue nel digiuno il quale è anastomizzato con lo stomaco;
- in questo modo, bile e succhi pancreatici raggiungono l'anastomosi dove incontrano il bolo alimentare che a sua volta segue la normale via intestinale a valle dell'anastomosi.



## Resezione Gastrica e ricostruzione

- La ricostruzione di Billroth tipo II può portare con sé un inconveniente: la bile può entrare nel moncone gastrico e ristagnare in esso (evenienza che spesso accade), portando ad una gastrite atrofica di tipo B. Ciò spiega perché questo intervento rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di un tumore del moncone gastrico. Il problema oncologico insorge però a distanza di anni: i pazienti venivano infatti operati di resezione gastro-duodenale con ricostruzione tipo Billroth II tra i 30 e i 40 anni e dopo circa 20-30 anni si aveva l'insorgenza del tumore. Il che significa che la gastrite cronica atrofica ha bisogno di molti anni per instaurarsi in modo irreversibile, per andare in contro ad una metaplasia, ad una displasia e poi infine alla formazione di un tumore.
- Pertanto quando un paziente è stato operato di gastresezione è importante esaminare la sua documentazione clinica, perché se è stato operato con un intervento di tipo Billroth II trenta anni prima, indipendentemente dal problema che lo porta in ospedale, il paziente deve fare una gastroscopia che deve prevedere anche delle biopsie.
- Per dare un ordine logico al transito, nell'intervento di ricostruzione secondo Billroth II, si individuano in corrispondenza dello stomaco due anse: una che arriva allo stomaco, detta *ansa afferente*; l'altra che parte dallo stomaco, detta *ansa efferente*. La bile e i succhi pancreatici percorrono l'ansa afferente e se ne vanno nell'ansa efferente; il bolo alimentare scende nell'esofago, raggiunge il moncone gastrico e se ne va anch'esso nell'ansa efferente. Tuttavia non è sempre così. Come detto la bile può portarsi nel moncone gastrico e causare una gastrite atrofica, inoltre è anche vero che il bolo alimentare può non percorrere, anche solo per motivi tecnici (quali una anastomosi non ricostruita in maniera precisa), la strada ideale che è quella lungo l'asse efferente, ma percorre in maniera preferenziale la via dell'ansa afferente, creando così tutta una serie di disturbi importanti.
- L'intervento di ricostruzione secondo Billroth 2 può dare delle complicazioni che si distinguono in:

### 1. COMPLICAZIONI IMMEDIATE

- **sindrome dell'ansa afferente:** ritenzione del bolo alimentare nell'ansa afferente;
- **sindrome di dumping o sindrome di caduta:** progressione troppo rapida del bolo alimentare nell'ansa efferente. Questa è legata al fatto che il digiuno di per sé, almeno all'inizio, non è idoneo a ricevere in maniera rapida il bolo alimentare e reagisce, a questa progressione rapida del bolo nell'ansa intestinale, con tutta una serie di trasformazioni e di aggiustamenti che danno una sintomatologia ben precisa. La sindrome di dumping è caratterizzata dal fatto che il paziente, nel momento in cui mangia, soprattutto se mangia liquidi e soprattutto se è passato poco tempo dall'intervento, va incontro a dei disturbi neurovegetativi consistenti. **Questi disturbi compaiono immediatamente dopo il pasto e comprendono nausea, vertigini e palpitazioni.** E' chiaro che la sindrome di dumping è dovuta al fatto che non c'è più un controllo del passaggio del materiale gastrico dallo stomaco all'intestino, perché non c'è più il piloro.
  - nella maggior parte dei casi, a distanza di mesi e di anni c'è un assestamento di questa situazione che porta anche ad una scomparsa completa dei sintomi;
  - in casi più rari, invece, i sintomi non passano e il paziente deve essere nuovamente operato per correggere l'intervento. **L'intervento di correzione è un intervento con ansa desensibilizzata ad Y**, nel quale si va a spostare l'ansa afferente, che come detto arriva in prossimità della anastomosi gastrica potendo causare l'insorgenza di alcune complicanze. L'ansa viene quindi riposizionata: viene collegata non più con lo stomaco, ma con l'ansa efferente al di sotto della anastomosi di quest'ultima con lo stomaco. Lo stomaco è quindi collegato solo con l'ansa efferente, la quale viene chiamata *via alimentare principale*. Questo tipo di intervento è detto **RICOSTRUZIONE A Y SU ANSA ALLA ROUX**; è detto ad Y perché ansa afferente ed ansa efferente formano una Y. Il motivo per cui tale intervento non si fa già in un primo intervento chirurgico è che la ricostruzione Billroth tipo II è più semplice.

### 2. COMPLICAZIONI TARDIVE

- **ulcere peptiche anastomotiche:** in altre parole la malattia ulcerativa che viene curata chirurgicamente portando via l'antro dello stomaco e la prima parte del duodeno, si può riproporre, magari alcune volte in modo più grave, a livello dell'anastomosi. Si possono osservare ulcere sia sul versante gastrico che sul versante duodenale, ma le più gravi sono le seconde. In realtà, il motivo per cui è stato proposto l'intervento Billroth tipo II è che si pensava di proteggere l'anastomosi da un insulto peptico,

facendo passare la bile prima nell'ansa afferente e poi nell'ansa efferente. Anche se poi si è visto che la cosa non funzionava comunque.

- E' stato prima considerato l'intervento di Billroth tipo II nella cura della malattia peptica: quindi la resezione dei 2/3 dello stomaco si fa per una patologia benigna. Quando si parla di tumore il quadro chirurgico è sostanzialmente diverso. Infatti:
  - se il tumore è localizzato nella parte alta dello stomaco, il chirurgo deve portar via tutto lo stomaco, che non può assolutamente essere conservato.
  - ancora oggi, vi è una grande discussione scientifica nella quale ci si chiede se anche in presenza di un piccolo tumore distale dello stomaco, che interessa quindi l'antro gastrico (localizzazione più frequente del tumore dello stomaco) non sia effettivamente meglio indicare una gastrectomia totale, nonostante sia possibile una resezione parziale.
- Queste sono le due linee principali del trattamento chirurgico del tumore dello stomaco: gastrectomia parziale con ricostruzione se possibile secondo Billroth I e gastrectomia totale di principio (nel senso che se pur è possibile fare una resezione parziale, per motivi oncologici, se ne fa una totale).
- E' importante notare che **nell'asportazione di un tumore gastrico ci può essere anche l'asportazione della milza**: quando si asporta un tumore si deve eseguire un corretto campionamento linfonodale. Naturalmente le vie di drenaggio linfatico sono diverse a seconda della localizzazione del tumore gastrico: **le stazioni linfonodali più importanti nel tumore del fondo gastrico sono ad esempio quelle dell'ilo splenico**. Quindi la splenectomia associata ad una gastrectomia totale consente di fare un campionamento linfonodale più completo ed accurato. Infatti per preservare la milza si devono lasciare tutti i vasi dell'ilo splenico e non si esegue in tal modo una completa linfadenectomia dell'ilo splenico.
- Inoltre, togliendo la milza vengono campionate e studiate da un punto di vista istologico le stazioni retro coda pancreatica, cosa che non si può fare se la milza non viene asportata. Una volta portata via questa, la coda del pancreas è libera e insieme all'ilo splenico si possono asportare anche i linfonodi che stanno al di dietro della coda pancreatica.

#### ANATOMIA del tumore dello stomaco

- Per quanto riguarda il tumore gastrico è essenziale ricordare i rapporti dello stomaco con gli organi circostanti.
- **Un rapporto molto importante, che molto spesso condiziona e limita l'operabilità chirurgica del tumore, è quello tra la faccia posteriore dello stomaco ed il pancreas**: un tumore della parete gastrica posteriore arriva molto rapidamente in vicinanza del pancreas e non è raro che infiltri la capsula pancreatica.
- E' inoltre fondamentale conoscere tutte le stazioni linfoghiandolari: **per l'antro gastrico hanno estrema importanza le stazioni linfoghiandolari dalle arterie gastriche destra e sinistra, mentre per i tumori del fondo hanno grande importanza le stazioni dell'ilo splenico e le paracardiali**.
- Andiamo adesso ad osservare dove si localizza più frequentemente il tumore gastrico:
  - Antro pilorico 50% : **i tumori distali dello stomaco sono più frequenti di quelli prossimali**
  - Corpo gastrico 21% : di cui i tumori della
    - piccola curvatura sono il 18% dei casi
    - grande curvatura nel 3% dei casi.
  - Fondo 7%

#### CLASSIFICAZIONE

1. Da un punto di vista macroscopico: *classificazione di Bormann*:

- è una classificazione macroscopica descrittiva.
- Secondo tale classificazione si individuano 4 diversi tipi di tumore:
  - **TIPO I - polipoide**
  - **TIPO II - ulcerato circoscritto**: Generalmente la lesione di tipo II è una lesione **dell'antro gastrico**, in corrispondenza della **piccola curvatura**, pertanto deve essere posta in diagnosi differenziale con l'ulcera peptica
  - **TIPO III - ulcerato infiltrante**: è più facile da diagnosticare all'endoscopia perché **l'infiltrazione del tumore**, all'interno della parete, crea delle **alterazioni macroscopiche** molto evidenti, ad es. la **scomparsa della regolarità delle pliche** della mucosa gastrica e la **trazione delle pliche stesse** verso la lesione.
  - **TIPO IV - diffusamente infiltrante**: può essere molto insidioso: quando c'è un interessamento diffuso di tutta la parete gastrica, questo può non avere un corrispettivo mucoso evidente.

**NB: In rari casi non si riesce a fare una diagnosi istologica precisa di queste forme perché le cellule tumorali si nascondono all'interno di pliche o di zone di mancata distensione della parete gastrica stessa.**

2. Secondo la *classificazione istologica* si possono identificare:

- Adenocarcinoma 87-95%
- Altre neoplasie 1-6%
- Linfoma gastrico 5%
- Leiomiomasarcoma 1%
- **Il tipo di tumore dello stomaco più diffuso è l' adenocarcinoma**: questo dato è negativo perché le neoplasie stromali sono più facilmente curabili ed il linfoma gastrico è addirittura, in alcuni casi, curabile anche senza asportazione dello stomaco. Quindi l'adenocarcinoma non solo è quello più frequente, ma anche quello più grave.
- La maggior parte degli anatomopatologi usa la *classificazione di Loren* per classificare l'adenocarcinoma gastrico. Secondo tale classificazione abbiamo due tipi di istologici fondamentali dell'adenocarcinoma:
  - **TIPO INTESTINALE**:

- interessa più frequentemente il sesso maschile;
- presenta una capacità di diffusione ematica;
- le sedi prevalenti sono quelle distali;
- ha una prognosi migliore rispetto al tipo diffuso.

#### ■ TIPO DIFFUSO:

- interessa più frequentemente il sesso femminile;
- ha una grande capacità di diffusione linfatica;
- determina il coinvolgimento diffuso e massivo di tutto lo stomaco;
- le sedi più frequenti sono il corpo ed il fondo;
- ha una prognosi nettamente più sfavorevole di quella del tipo intestinale.

#### MODALITA' DI DIFFUSIONE

- Il tumore dello stomaco può diffondere molto rapidamente se non viene diagnosticato in stadi iniziali.
- Si possono identificare diversi tipi di diffusione.
  - *diffusione diretta*: il tumore può raggiungere l'**esofago** (se localizzato al fondo o al corpo), il **duodeno** (se localizzato a livello distale), l'**omento**, il **fegato**, il **diaframma** (se localizzato al fondo), la **milza**, il **pancreas** e anche le **vie biliari** (quando il tumore è localizzato alla piccola curvatura raggiunge il piccolo omento ed il peduncolo epatico).
  - *diffusione linfonodale*: il tumore si estende precocemente ai **linfonodi locali** e in alcuni casi è possibile una **diffusione** anche a **distanza, quest'ultimo dato è un segno tipico di tumore avanzato**. Infatti quando si fa diagnosi di tumore dello stomaco è opportuno fare un accurato esame obiettivo ed andare a palpare le stazioni **linfoghiandolari sovraclaveari**, le quali possono essere raggiunte da cellule neoplastiche.
  - *diffusione vascolare*: il tumore dello stomaco raggiunge abbastanza precocemente il **fegato** e poi anche il **polmone**, le **ossa** e il **cervello**.
  - *diffusione peritoneale*: **caratteristica del tumore dello stomaco**. Secondo questo tipo di diffusione, le cellule tumorali cadono all'interno della **cavità peritoneale** e attecchiscono su altre sedi, quali l'**omento** o altre zone della cavità peritoneale, ma soprattutto, nella donna, attecchiscono a livello **dell'ovaio (tumore di Krukenberg)**. E' infatti possibile avere dei piccoli tumori gastrici che interessano la sierosa e delle grosse masse ovariche: non è raro che una donna sia operata per tumore dell'ovaio, che si crede essere primario, e si scopra a livello intraoperatorio che questo sia un tumore metastatico a partenza da un adenocarcinoma dello stomaco.

#### STADIAZIONE

##### SISTEMA TNM

Per quanto riguarda il T:

- **tumore in situ**: quando il tumore è a livello solo della mucosa;
- **T1**: mucosa + sottomucosa;
- **T2**: mucosa + sottomucosa + muscolare;
- **T3**: mucosa + sottomucosa + muscolare + sierosa;
- **T4**: se è oltre la sierosa e arriva quindi anche a strutture vicine.

Per quanto riguarda l' N, **la classificazione che oggi viene ritenuta più valida è quella che prende in considerazione non tanto la localizzazione dei linfonodi ma il numero dei linfonodi coinvolti**. Pertanto:

- N1: se i linfonodi coinvolti sono al massimo 6;
- N2: se il numero è compreso tra 6 e 15;
- N3: se il numero dei linfonodi coinvolti supera il valore di 15.
- Per stabilire il parametro N si calcola il numero assoluto di linfonodi interessati, tuttavia è fondamentale capire che N può dipendere anche dalla quantità dei linfonodi asportati.
- In altre parole tutte le classificazioni di stadio risentono della correttezza dell'intervento chirurgico che viene eseguito, ciò riguarda non solo N ma anche il T.
- Si può avere una definizione precisa e completa del T solo quando viene attuata una resezione completa del tumore: se si considera una lesione superficiale, cioè il tumore è localizzato alla mucosa, e viene fatto solamente un intervento di mucosectomia, non si può avere nessuna informazione sulla muscolare né sulla sierosa. Pertanto teoricamente la definizione del T può essere incompleta.
- **Per N è la stessa cosa: il valore di N è corretto e completo solo quando viene asportato un numero adeguato di linfonodi**. Se nel tumore gastrico il numero di linfonodi asportati è al disotto di 15, sicuramente non si può classificare il tumore in maniera corretta. Quindi, **solo se il numero è superiore a 20 si può classificare il tumore con una definizione di N corretta**.
- La linfadenectomia del cancro dello stomaco è un intervento chirurgico molto delicato ed importante, in quanto rappresenta un cardine fondamentale non solo per la stadiazione del tumore, ma come sostenuto da alcuni autori italiani, anche per l'efficacia curativa dell'intervento stesso. In studi condotti da chirurghi italiani, si registra infatti che qualora si esegua una linfadenectomia molto estesa, per quanto riguarda il tumore dello stomaco, non solo si ottiene una più corretta definizione di N, del tumore e quindi una più corretta stadiazione della malattia, ma si ottiene anche una migliore prognosi a distanza.
- Tuttavia eseguire o meno una linfadenectomia estesa, non ha lo stesso significato in altri tumori, come ad esempio quello del pancreas: la linfadenectomia avanzata in questo tipo di tumori ha un valore prognostico, un valore di stadiazione, ma sembra fino ad oggi non avere un valore curativo. In altre parole, con una linfadenectomia molto più larga non si ottiene niente in termini di miglioramento della sopravvivenza.

- Al contrario, **nello stomaco, una linfadenectomia più estesa previene in un certo qual modo quella che è l'evoluzione più frequente del tumore: la recidiva**, ovvero la ricomparsa del tumore a distanza di tempo. Sembra quindi esserci un guadagno in termini di sopravvivenza in questi pazienti<sup>4</sup>.

**Come si fa in sede operatoria a capire con certezza l'estensione del tumore?**

PER QUANTO RIGUARDA IL T

- una tecnica consiste nel fare degli **esami istologici estemporanei dei margini di sezione**: quando si asporta una sezione di un organo, soprattutto se è di piccole dimensioni, ci può essere la necessità di verificare se ai margini della resezione c'è tessuto sano o cellule tumorali.
- Questo è il motivo del perché molti autori, nel tumore gastrico, preferiscono la gastrectomia totale: la diffusione linfatica infatti, per alcuni istotipi, può essere tale da non consentire una verifica intraoperatoria adeguata, per cui ci può essere la sorpresa postoperatoria che, nel pezzo residuo, lungo il margine di sezione vengono riscontrate delle cellule tumorali.
- La stadiazione corretta di un tumore è estremamente importante. La penetrazione delle cellule tumorali, attraverso la muscularis mucosae, la sottomucosa e la muscolare propria correla con la capacità di queste cellule di entrare nei vasi linfatici e nei vasi sanguigni: quindi con la capacità di dare metastasi linfonodali e metastasi a distanza. Un carcinoma in situ non ha un contatto diretto né con un dotto linfatico né con un vaso sanguigno, quindi non ha possibilità di dare metastasi.

PER QUANTO RIGUARDA L'N

- **Esiste una tecnica che prevede l'asportazione in maniera programmatica e precisa di tutte le stazioni linfoghiandolari**: si inizia dalle stazioni più distanti e poi, nella preparazione dello stomaco che deve essere asportato, si fa una asportazione progressiva di tutte le stazioni linfoghiandolari, ad esempio si portano via tutte quelle del peduncolo epatico, poi si risale lungo l'arteria epatica, poi si arriva al tripode celiaco e si portano via tutte le stazioni linfonodali del tripode celiaco e poi si risale lungo l'arteria gastrica di sinistra che viene asportata.
- Ci sono quindi dei tempi chirurgici precisi e standardizzati che consentono di asportare la maggiore quantità di linfonodi più significativi.

La composizione di questi tre fattori (T,N,M) permette di ottenere lo stadio del tumore:

Stadio 0	Tis			
Stadio Ia	T1	N0	M0	
Ib	T1	N1	M0	
		T2	N0	M0
Stadio II	T1	N2	M0	
		T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadio III	T2	N2	M0	
		T3	N1	M0
		T4	N0	M0
		T3	N2	M0
		T4	N1	M0
Stadio IV	T4	N2	M0	
	ogniT	ogniN	M1	

- Innanzitutto lo stadio serve per una diagnosi precoce del tumore e per impostare una strategia diagnostica iniziale, attraverso lo stadio si può studiare qual è la nostra capacità diagnostico nei confronti di un tumore, in questo caso dello stomaco. Ancora oggi la nostra capacità di diagnosticare questo tumore è abbastanza modesta, come dimostrato dall'incidenza del tumore gastrico in relazione allo stadio del tumore stesso:
  - lo stadio I rappresenta il 10% dei casi,
  - lo stadio II il 45% dei casi,
  - lo stadio III il 20% dei casi
  - lo stadio IV il 25% dei casi.
- Naturalmente tutto questo non solo ha grandi implicazioni terapeutiche, ma anche grandi implicazioni prognostiche; è sufficiente andare a vedere i risultati del trattamento, in termini di sopravvivenza a 5 anni, in relazione allo stadio:

	ECG	StadioII-IV
Operabili	100%	85%
Resezioni curative	100%	42%
Sopravvivenza a 5aa	92%	8%

- Se si vuole migliorare la prognosi di questi pazienti si deve assolutamente migliorare la capacità di diagnosi precoce. Tutti questi studi sono stati portati avanti soprattutto in estremo oriente, dove ancora oggi il tumore dello stomaco è molto diffuso.

**EGC (Early Gastric Cancer)**

4 Per validare un ipotesi del genere si devono effettuare studi prospettici: si prende un campione statisticamente valido di pazienti e li si sottopone allo stesso tipo di intervento, magari se possibile dalla stessa equipe chirurgica: una metà di loro, ottenuta tramite randomizzazione, è sottoposta a linfadenectomia standard, mentre l'altra metà ad una linfadenectomia estesa. Infine si valuta quella che è la loro sopravvivenza a distanza e ciò che si osserva è che c'è una differenza di sopravvivenza a distanza. Il motivo di questa differenza è sconosciuto; tuttavia questo dato è strettamente dipendente dalla biologia del tumore tanto che per il pancreas tutto ciò assolutamente non è valido

- L'EGC è quella diagnosi che si vorrebbe raggiungere in tutti i casi di tumore dello stomaco.
- Si parla di EGC intendendo un **adenocarcinoma con invasione limitata alla mucosa ed alla sottomucosa, indipendentemente dall'interessamento metastatico linfonodale.**
- In Giappone, attraverso le tecniche endoscopiche, è aumentato il numero di diagnosi di EGC e ciò è estremamente importante perché, come mostrato dalle casistiche giapponesi, **l'EGC è caratterizzato da una sopravvivenza a 5 anni del 90% dei casi.**
- **Quando c'è un superamento della muscularis mucosae non si parla più di EGC, ma di carcinoma gastrico invasivo.**
- L'EGC si diversifica in alcune tipologie fondamentali, ognuna delle quali ha specifiche caratteristiche endoscopiche:
  - Tipo I                      Protuso
  - TipoIIa    Superficiale - elevato
  - Tipo IIb   Superficiale - piatto
  - Tipo IIc   Superficiale - scavato
  - Tipo III   Escavato
- Le metodiche diagnostiche per l'EGC prevedono l'impiego dell'endoscopia.
- Tuttavia in alcuni casi la diagnosi può essere semplice, perché la massa neoplastica è rilevata (tipo I o IIa); in altri è più difficile perché la massa neoplastica può essere completamente spianata (tipo IIb) e non è rilevabile né come un'ulcera né come una protuberanza. In questi secondi casi, solo l'impiego di tecniche molto avanzate di endoscopia digestiva consentono di fare una diagnosi precoce; queste tecniche molto spesso richiedono l'uso di coloranti speciali o di tecniche spettrofotografiche speciali con apparecchiature che si stanno ancora oggi studiando, soprattutto in Giappone.

## DIAGNOSI

### A) ANAMNESI

### B) ESAME OBIETTIVO

#### SINTOMI

- Se è vero che è necessaria ed importante una diagnosi precoce del tumore gastrico, è anche vero che **non vi sono dei sintomi di allarme precoci**, cioè nelle fasi iniziali della neoplasia, tali da porre un sospetto di tumore dello stomaco.
- Questi sono:
  - modesto dolore epigastrico:** assolutamente aspecifico, molte delle patologie delle prime vie digestive possono presentare questo sintomo
  - lieve oppressione post-prandiale:** iniziale difficoltà alla digestione
  - nausea e rifiuto di alcuni cibi** (> carne)
- Questi sintomi rientrano anche nel **quadro di dispepsia**, pertanto quando si valuta un paziente con questi sintomi aspecifici si deve in primo luogo escludere una patologia importante. La patologia più importante delle prime vie digestive è il tumore dello stomaco. Tutti questi sintomi possono quindi appartenere ad una patologia importante che si trova ancora ad uno stadio iniziale e che sta evolvendo.
- **Sintomi tardivi** sono:
  - calo ponderale significativo** (62%)
  - dolori epigastrici** (52%)
  - nausea ed anoressia** (30%)
  - disfagia** (25%) è tipica dei **tumori del fondo e del cardias**, in quanto c'è una ostruzione gastrica prossimale
  - vomito:**
    - nei tumori distali (antro-pilorici) lo stomaco è in grado di riempirsi ma si svuota con difficoltà perché c'è una ostruzione distale, quindi c'è uno svuotamento tramite il *vomito*
    - inizialmente alimentare, ma successivamente anche non alimentare
  - anemia**
  - ematemesi**
  - melena.**

Tutti questi sintomi sono detti tardivi perché si collocano in una fase molto avanzata della malattia: è probabile che quando appaiono anche solo alcuni di questi il tumore sia già veramente avanzato.

**NB: Anche un piccolo tumore può dare sanguinamento, ematemesi o melena, ma non è caratteristico. Il sanguinamento è più tipico delle lesioni benigne.** ES. ulcera peptica: durante la fase acuta c'è una rapida necrosi della parete intestinale con il coinvolgimento di alcuni vasi e quindi sanguinamento. La crescita di un tumore è generalmente più lenta e l'invasione dei tessuti circostanti molto spesso porta all'occlusione dei vasi, per cui l'emorragia nelle fasi iniziali, quando la neoplasia è piccola, è poco frequente. L'emorragia è frequente invece nei tumori in fase avanzata, quando si hanno grosse vegetazioni tumorali; in questi casi oltre al sanguinamento evidente si ha una anemia legata proprio alla crescita del tumore.

Nel tumore avanzato, che ha già una rilevanza clinica, il quadro clinico può essere dominato o dalla disfagia o dal vomito. I due estremi sono quindi ostruzione prossimale ed ostruzione distale che si manifestano in maniera diversa (disfagia o vomito), anche se nel tumore avanzato possono essere presenti entrambe le situazioni.

#### SEGNI

- **massa palpabile:** caratteristica di un tumore in uno stadio avanzato.
- **epatomegalia,**
- **ascite:** può dipendere:
  - sia dal coinvolgimento vascolare del peduncolo epatico (es. da una trombosi portale, con instaurarsi di una ipertensione portale)
  - sia da un coinvolgimento metastatico del fegato stesso che determina anche epatomegalia;
- **ittero:** può dipendere invece sia da un coinvolgimento intraepatico sia da un coinvolgimento extraepatico. E' stato già detto che il tumore della piccola curvatura, crescendo, può infiltrare il peduncolo epatico ed arrivare a creare una stenosi infiltrativa della via biliare con conseguente ittero.
- **coinvolgimento sopraclavare sinistro (linfonodo di Troisier).**

- **tumefazioni ovariche (tumore di Krukemberg)** che sono espressione della alta capacità del tumore di infiltrare la sierosa e di dar luogo alla caduta di cellule tumorali nella cavità peritoneale, le quali vanno poi ad attecchire selettivamente in corrispondenza dell'ovaio.
- **imbottimento dello scavo di Douglas**
- **sindromi paraneoplastiche cutanee.**

### C) DIAGNOSI STRUMENTALE

#### ESAMI DI PRIMO LIVELLO

- **radiografia delle prime vie digerenti**
  - non è sufficiente per porre una diagnosi certa di neoplasia
  - si può osservare una rigidità dell'antro gastrico, una difficoltà di progressione del bolo, una mancata distensione dello stomaco in corso dell'esame, tuttavia questi aspetti possono essere legati non solo ad un tumore gastrico, ma anche ad altre condizioni: nessun radiologo può sottoscrivere una diagnosi di tumore sulla base di questo semplice radiogramma.
  - La radiografia digerente è utile soprattutto quando ci sono delle stenosi e si vuole definire con precisione la lunghezza delle stenosi stesse.
  - Questa metodica ha oggi un suo ruolo nei trattamenti palliativi del tumore, ovvero quei trattamenti che non consistono nell'asportazione del tumore, ma hanno lo scopo di migliorare i sintomi presentati dal paziente.
  - Ad esempio consideriamo un tumore del cardias che causa un restringimento dello stesso: la diagnosi di tumore si fa con l'indagine endoscopica, ma con l'endoscopia la chiusura del cardias è tale che non si riesce a valutare la lunghezza effettiva di questa stenosi, cioè non si riesce a capire quanto è lungo il tumore. Se altri esami rilevano che il tumore non può essere asportato chirurgicamente, a questo punto è indispensabile la radiografia del digerente che permette di vedere con precisione la lunghezza della stenosi
  - il trattamento palliativo generalmente è
    - 1.1. o una dilatazione della stenosi con delle sonde
    - 1.2. o, molto più spesso, è il posizionamento all'interno della stenosi di una protesi di varia natura<sup>5</sup>, la quale consenta la ricanalizzazione del tratto stenotico.
- **EGDS con biopsie:** esame di prima scelta, è il più sensibile, tanto che il miglioramento nella diagnosi di tumore in estremo oriente è legato essenzialmente all'applicazione di screening nella popolazione, che impiegano l'esame endoscopico come esame di primo livello. A questo spetta il ruolo fondamentale della diagnosi del tumore dello stomaco e della definizione istologica
- **markers neoplastici** (CEA, Ca19.9)

#### ESAMI DI SECONDO LIVELLO

Consentono di fare la stadiazione del tumore (definendo il TNM); sono:

- **TC torace-addome-pelvi**
  - A questa metodica spetta il ruolo di valutazione del TNM
  - **Per il T**: valuta le dimensioni del tumore (quello che si vede all'endoscopia può essere solo una parte di tutta la neoplasia); inoltre valuta quali strati della parete gastrica sono coinvolti, se il tumore va oltre la sierosa ed eventualmente se coinvolge le strutture circostanti
  - **Per l' M**: vede se ci sono o meno metastasi a distanza (fegato, polmoni, surreni)
  - **Per l' N**: permette di vedere se c'è un coinvolgimento dei linfonodi regionali ed extraregionali.
  - Poiché la TC permette una precisa definizione del TNM (quindi stadiazione del tumore) è attualmente ritenuto un esame indispensabile prima di ogni decisione terapeutica. Fatta la diagnosi di tumore gastrico con l'endoscopia insieme alla conferma istologica, non si è autorizzati ancora a procedere né con la terapia chirurgica né con quella oncologica né con la radioterapia se non si conosce la stadiazione del tumore.
  - **Un limite della TC è che può dare una sottostadiazione dei parametri T e N.**
  - Un esame molto più accurato della parete gastrica si ottiene con l'ecoendoscopia
- **ecoendoscopia**
  - E' una metodica in evoluzione, si tratta di una ecografia effettuata tramite una sonda portata in vicinanza dell'organo interessato, mediante uno strumento endoscopico.
  - La sonda può avere **caratteristiche particolari a seconda di ciò che si deve studiare**: ad esempio la frequenza è diversa a seconda che l'oggetto di studio sia lo strato superficiale o lo strato profondo, oppure si può studiare tutto lo stomaco in maniera circonfenziale oppure studiare solamente una finestra di osservazione dello stomaco in maniera lineare.
  - **I diversi strati della parete gastrica hanno una diversa ecogenicità** e questo permette di separarli tra di loro, per questo tale metodica è efficace: se c'è un tumore questo può essere localizzato con precisione.
  - Naturalmente tutto questo discorso vale per i tumori di piccole dimensioni, se già alla TC il tumore risulta colpire tutta la parte gastrica è automaticamente classificato come T3 o T4 a seconda che ci sia anche un coinvolgimento di strutture circostanti.
  - Pertanto tale tecnica è la più affidabile nella valutazione dell'infiltrazione della parete gastrica, soprattutto per i tumori di piccole dimensioni.
  - La TC non è così affidabile ed accurata come l'ecoendoscopia, tuttavia con le nuove apparecchiature TC e con determinati accorgimenti tecnici alcune volte si può ottenere uno studio molto accurato della parte gastrica
  - l'ecoendoscopia consente di ottenere informazioni dettagliate sui linfonodi perigastrici.
- **laparoscopia.**
  - altro esame importante nello studio del tumore gastrico, tanto che molti degli studi prospettici, che tendono a valutare l'efficacia dei trattamenti neoadiuvanti e dei trattamenti chirurgici, prevedono l'uso della **laparoscopia prima dell'intervento.**

5 Gli stent nell'apparato digerente possono essere utilizzati nell'esofago, nello stomaco, nel duodeno, nel colon ed anche per le vie biliari.

- **E' una tecnica che consente di fare una diagnosi accuratissima del coinvolgimento peritoneale:** permette quindi di definire l'estensione del tumore (T) in rapporto alla sierosa ed una eventuale infiltrazione degli organi circostanti.
- La laparoscopia consente di vedere all'interno della cavità peritoneale: si fa un piccolo foro di accesso, si introduce una speciale cannula nella parete addominale e attraverso questa cannula si introduce un laparoscopio, che è fatto di un tubo con fibre ottiche e presenta un'ottica finale, attraverso il quale si può guardare direttamente dentro la cavità peritoneale o meglio ancora, una volta inserita sull'ottica una telecamera che riproduce il segnale ottico sullo schermo televisivo, permette di osservare il tutto su teleschermo.
- Con tale tecnica non solo si osserva la cavità peritoneale ma la si può anche esplorare; l'esplorazione della cavità peritoneale può comportare l'impiego di diversi strumenti a seconda delle zone della cavità che si vogliono esplorare: ad esempio se si vuole andare a vedere la diffusione posteriore di un tumore gastrico, si deve entrare nella retrocavità degli epiploon, pertanto si deve fare una piccola finestra per entrare con la fibra ottica dentro la retrocavità.
- E' importante sapere che per poter eseguire una laparoscopia occorre insufflare dell'aria all'interno della cavità peritoneale. Pertanto appena si inserisce la cannula nella parete addominale, si insuffla l'aria dentro la cavità (l'insufflazione di gas è detto pneumoperitoneo), questo fa gonfiare la parete addominale come un palloncino e distanzia la parete stessa dagli organi che sono contenuti all'interno della cavità, in tal modo si ha una visione panoramica della cavità peritoneale e si ha anche lo spazio per agire.
- con la laparoscopia, infatti, oltre a fare indagini diagnostiche, si fanno prelievi biotipici ed interventi terapeutici
- La laparoscopia ha una specificità del 100% nella diagnosi di:
  - carcinosi peritoneale
  - versamento ascitico neoplastico
  - metastasi epatiche sottoglissoniane.

### PROGNOSI

- solo il 10% dei pazienti affetti da tumore gastrico, questo è diagnosticato al primo stadio. Purtroppo tale dato è estremamente negativo perché la prognosi, intesa come **sopravvivenza a 5 anni**, di un paziente con un tumore di stadio IV è molto differente da quella di un paziente con tumore di stadio I:
  - Stadio I 80%
  - Stadio II 50%
  - Stadio III 10%
  - Stadio IV <5%
- La sopravvivenza a 5 anni di un paziente con tumore allo stadio IV è meno del 5% e purtroppo gran parte dei pazienti con tumore gastrico vengono diagnosticati con tumore allo stadio III o IV.
- La percentuale di metastasi linfonodali ovviamente aumenta con l'aumentare dello stadio del tumore. Tutto ciò è importante perché la sopravvivenza a 5 anni è diversa anche in relazione al coinvolgimento linfonodale: un tumore N0 ha una sopravvivenza a 5 anni relativamente favorevole se paragonata a quella del di un tumore N2 (che ha tra i 6 e i 15 linfonodi coinvolti).

### TERAPIA

La terapia del tumore gastrico si basa su tre principali tipologie di intervento:

#### **1. trattamento chirurgico**

- è ritenuto dagli oncologi stessi un atto fondamentale e sostanziale nella cura di questi pazienti, anche se non esclusivo.
- La prognosi del tumore gastrico può essere infatti significativamente migliorata solo dalla chirurgia, ciò è dimostrato dal fatto che la prognosi è significativamente migliore in quei pazienti in cui è possibile un intervento chirurgico curativo.
- Quando il tumore non è asportabile, l'intervento può essere solo palliativo.

#### **2. trattamento palliativo**

- Gli obiettivi sono:
  - ripristinare il transito delle prime vie digestive quando c'è una stenosi
  - arrestare una emorragia quando il tumore è grande e sanguina.
- In questi casi gli interventi possibili sono:
  - endoscopia
  - radioterapia
  - chemioterapia.

#### **3. trattamenti complementari**

- associati alla chirurgia, si suddividono in due classi:
  - **neo-adiuvanti:** vengono fatti prima dell'intervento; hanno come obiettivo principale quello di praticare una cura della malattia tumorale, in modo da garantire un intervento chirurgico più completo e più efficace.
    - es. classico: tumore del retto; in stato avanzato, viene sottoposto ad un trattamento neo-adiuvante, che comprende sia chemio ke radioterapia locale. In questo modo viene notevolmente ridimensionato il problema locale del tumore del retto e successivamente, dopo circa un mese-un mese e mezzo dal completamento del trattamento neo-adiuvante, si procede con la chirurgia. L'intervento chirurgico ha così una efficacia terapeutica nettamente superiore allo stesso tipo di intervento che poteva essere fatto due mesi prima, senza terapia neo-adiuvante. Praticamente: il tumore del retto può essere grande 10 cm e quindi potrebbe:
      - imporre un grande intervento demolitivo a livello della pelvi
      - far correre il rischio di asportare in maniera incompleta il tumore, dato che magari qualche piccola cellula tumorale, nella manipolazione di un tumore così grande, può essere inavvertitamente lasciata nel campo chirurgico ed esporre il paziente ad una recidiva a distanza del tumore stesso

Con la terapia neo-adiuvante, invece, si può aggredire in modo efficace il tumore, riducendo le dimensioni del tumore stesso e consentendo alla chirurgia di fare un intervento completo, in un terreno più semplice ed adeguato. Per il tumore del retto, esistono anche altri risvolti pratici, legati all'impiego della terapia neo-adiuvante, che sono fondamentali per il paziente: come ad esempio la conservazione degli sfinteri.

Attualmente ci sono studi sull'impiego di **terapie neo-adiuvanti nel tumore dello stomaco: se il tumore gastrico è in fase avanzata non viene fatto subito l'intervento chirurgico di resezione, ma si fa prima una radio-chemioterapia, che agisce sulla sede del tumore e sulle stazioni linfonodali circostanti il tumore; solo successivamente si fa l'intervento chirurgico demolitivo, in cui si asporta tutto lo stomaco, sempre con lo scopo di fare una chirurgia il più possibile corretta e completa.**

- **adiuvanti:** vengono fatti dopo, sono trattamenti generalmente di tipo chemioterapico. Nella pratica si fa l'intervento chirurgico, si fa la stadiazione del tumore, che può essere N1, N2 o N3, e infine, a questo punto, si rende indispensabile il completamento dell'intervento chirurgico mediante chemioterapia. Oggi **per il tumore dello stomaco, gran parte delle terapie complementari oncologiche sono terapie adiuvanti**, in quanto non si hanno ancora dei dati scientifici concreti che consentono l'impiego delle terapie neo-adiuvanti nel tumore dello stomaco.

## POLIPI E NEOPLASIE DEL COLON RETTO

Il termine "**displasia**" definisce un insieme di alterazioni citologiche ed architetturali che possono anche essere riassunte nel termine di "neoplasia intraepiteliale" (alterazione neoplastica limitata all'epitelio); il termine di displasia implica già il concetto di tumore. Tuttavia è importante distinguere tra displasia di **basso grado** (lesione reversibile che prevede alterazioni citologiche ma non architetturali) e di **alto grado** (irreversibile).

**APPROCCIO TERAPEUTICO** cambia: per un **carcinoma non invasivo** (non oltrepassa la muscolaris mucosae) le linee guida prevedono il trattamento endoscopico in base al rapporto costo-beneficio (infatti la morbilità e la mortalità associate ad un intervento chirurgico sono leggermente maggiori rispetto a quelle associate ad un intervento endoscopico); per un **carcinoma invasivo** è invece indicato l'intervento chirurgico, in quanto garantisce una radicalità maggiore rispetto all'intervento endoscopico, prevenendo così recidive. L'intervento chirurgico, nei casi di carcinoma invasivo, ha una duplice valenza: risolve il problema locale definitivamente (si tratta di una resezione curativa) e ci consente di valutare lo stato dei linfonodi (che non può essere chiaramente valutato endoscopicamente,) fondamentale per definire la stadiazione del tumore. Un altro fattore importante per la scelta dell'approccio terapeutico è l'**età**: se il nostro paziente avesse 85 anni invece di 45, nonostante il carcinoma invasivo, si opterebbe comunque per il solo intervento endoscopico, in quanto questo esporrebbe il paziente ad un rischio comunque basso di recidiva, proteggendolo dai rischi associati ad un intervento chirurgico (il rapporto costo beneficio è a favore dell'endoscopia). Se il paziente è giovane (45 anni) ed in condizioni generali buone, ci sono le indicazioni al trattamento chirurgico.

## CLASSIFICAZIONE

### ENDOSCOPICA:

polipi sessili

polipi pedunculati

polipi pseudopedunculati: se il peduncolo non è perfettamente evidenziabile

- Il **PEDUNCOLO** viene definito come asse fibrovascolare, ossia l'asse che porta nutrienti alla lesione.
- Generalmente la parte displastica (e poi neoplastica) è la parte superiore del polipo (la **TESTA**), mentre il peduncolo è generalmente esente.
- La differenza fondamentale è che **laddove c'è il peduncolo la probabilità di dare metastasi è molto bassa mentre, nelle lesioni sessili, dove il peduncolo non è presente, la neoplasia è in diretta continuità con i vasi ematici e linfatici della sottomucosa (da cui trae nutrimento), con una probabilità maggiore di metastatizzare.**
- Inoltre ricordiamo che nell'escissione endoscopica di un polipo è **necessario evidenziare la tonaca muscolare, asportando anche la sottomucosa, per garantire un'adeguata radicalità**, non potendo sapere quanto in profondità si estende la neoplasia;
- il patologo, a cui viene poi consegnato il pezzo intero, ci dice se c'è neoplasia e per quanto si estende negli strati della parete.
- **Se il polipo è pedunculato la procedura è molto semplice:** è sufficiente avvolgerlo con un cappio, stringere, il peduncolo viene tagliato, il polipo crolla e viene asportato e recuperato;
- **nel caso dei polipi sessili, la procedura è più complessa** in quanto, non essendo dotato di una base di impianto, è necessario inoculare **fisiologica o adrenalina** lungo i margini della lesione al fine di scollare la sottomucosa dalla muscolare, creando un **peduncolo artificiale** che possa essere avvolto dal **cappio** (solo in questo modo si garantisce una radicalità adeguata).

### ISTOLOGICA:

polipi mucosali neoplastici

polipi mucosali non neoplastici

polipi o lesioni sottomucose

### POLIPI MUCOSALI NON NEOPLASTICI:

- **iperplastici:** escrescenze della mucosa derivanti da una proliferazione epiteliale benigna, normale;

- **infiammatori** (infezioni, IBD): protrusioni pseudopolipoidi che originano nel contesto di infezioni o infiammazioni importanti in cui la rigenerazione epiteliale, al fine di promuovere la guarigione di ulcere e lesioni, finisce per determinare la formazione di escrescenze epiteliali;

- **linfoidi:** aggregati linfoidi, macroscopicamente simili a polipi. Si localizzano prevalentemente nell'ultima ansa ileale, definita la "tonsilla dell'intestino" per la presenza delle placche del Peyer, e si manifestano soprattutto in soggetti giovani.

**POLIPI MUCOSALI NEOPLASTICI:****1. BENIGNI (ADENOMI solitamente, in quanto la componente epiteliale ghiandolare è preponderante nell' intestino)**

→ tubulari: sono quelli meno pericolosi, perché infatti all'aumentare della componente villosa (che corrisponde ad una maggiore alterazione strutturale) corrisponde un aumentato rischio di degenerazione neoplastica; un'escissione endoscopica è assolutamente radicale.

→ tubulo-villosi

→ villosi

**2. MALIGNI (CARCINOMI)**

c. in situ (sinonimo di displasia di alto grado, limitato all'epitelio)

c. intramucoso (infiltrante la lamina propria)

c. invasivo (oltrepassa la muscolaris mucosae ed invade la sottomucosa)

le prime due forme non sono invasive, la terza lo è

NEGLI ADENOMI E' SEMPRE PRESENTE UN CERTO GRADO DI DISPLASIA CHE, SULLA BASE DI CRITERI ISTOLOGICI, PUO' ESSERE DEFINITA A BASSO O AD ALTO GRADO (LIEVE O SEVERA). Le alterazioni displastiche possono essere sia citologiche (numero di mitosi, alterazioni nucleari, policromia) che strutturali, potendo dar luogo a strutture ghiandolari tubulari, villose o miste.

**POLIPI SOTTOMUCOSI:**

- lipomi

- leiomiomi

- carcinoidi

**POLIPOSI FAMILIARI****1) POLIPOSI ADENOMATOSE:**

a) **POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE (FAP):** è la più frequente e viene definita quando si riscontra un numero di polipi nel colon maggiore a 100

b) **SINDROME DI GARDNER:** poliposi del colon associata ad osteomi, tumori dell'ovaio e della cervice

c) **SINDROME DI TURCOT:** poliposi del colon associata a tumori cerebrali

2) **POLIPOSI AMARTOMATOSE:** sono caratterizzate da un rischio di degenerazione carcinomatosa inferiore alle forme adenomatose

a) **SINDROME DI PEUTZ JEGHERS:** la lesione caratteristica di accompagnamento è un'iperpigmentazione periorificiale (bocca ed ano)

b) **POLIPOSI GIOVANILE**

c) **SINDROME DI COWDEN**

● Tali forme sono familiari, associate ad un gene, con una trasmissione autosomica dominante.

● Benché i polipi si localizzano prevalentemente a livello colico, i pazienti con poliposi familiari possono presentare un interessamento anche del digiuno ed ileo (di rilevanza clinica sono gli ampullomi associati a poliposi adenomatosa familiare) ed è pertanto importante studiare l'intero tubo digerente.

● Durante un'endoscopia è possibile che si riscontri un polipo così come è possibile riscontrarne un numero elevato;

● L'asportazione di uno, due, tre polipi in una seduta endoscopica è una banalità, quando, però, ci si trova davanti a 15, 20 polipi la situazione, in termini di costo beneficio, cambia

● Infatti per ogni polipo che si va ad asportare aumentano due tipi di rischio:

1. scarsa radicalità dell'intervento

2. rischio legato alla procedura endoscopica stessa (ad esempio: per l'asportazione di un polipo si ha un rischio dell'1% di sanguinamento; se i polipi sono 20, il rischio di sanguinamento sarà del 20% e la probabilità che il paziente vada incontro ad emorragia è maggiore).

● Nei pazienti con poliposi familiari si pone solitamente indicazione per proctocolectomia totale.

● E' noto che maggiore è il numero di polipi, maggiore è l'aggressività delle singole lesioni, in quanto questa è intrinseca nella trasformazione neoplastica del polipo.

**CRITERI DI VALUTAZIONE**

● Anche se endoscopicamente non possiamo mai essere certi della natura di una lesione, esistono dei criteri endoscopici macroscopici che ci possono aiutare ad individuare il tipo di lesione ed a scegliere il miglior approccio terapeutico.

● I criteri che ci consentono di descrivere una lesione come potenzialmente benigna o maligna sono:

○ L' ASPETTO: se una formazione è pedunculata sarà più probabilmente benigna rispetto ad una formazione sessile;

○ LE DIMENSIONI: se il polipo è <1cm probabilmente sarà benigno o comunque l'asportazione endoscopica sarà curativa; se il polipo è di 1-2 cm ci si trova in un campo borderline (o si tratta di una lesione benigna molto grande o di una lesione maligna in stato iniziale); se il polipo è >2 cm nell' 85% dei casi sarà maligno.

● Ricordiamo che la descrizione di un polipo come villosi o tubulari sulla sola base endoscopica è del tutto inattendibile, in quanto si tratta di termini prettamente istologici, che definiscono il tipo di organizzazione ghiandolare.

● Se l'endoscopia mostra una lesione che probabilmente è neoplastica, un'eccessiva aggressività endoscopica è sconsigliata: si eseguiranno piuttosto un paio di biopsie e, se la diagnosi istologica depone per il cancro, si manderà direttamente il soggetto dal chirurgo, risparmiandogli i rischi di perforazione e sanguinamento associati alla procedura endoscopica.

**EPIDEMIOLOGIA**

- IL CANCRO COLORETTALE È IL SECONDO TUMORE AL MONDO E LA SECONDA CAUSA DI MORTE PER CANCRO NEGLI STATI UNITI.
- IL RISCHIO DI SVILUPPARE NELL'ARCO DELLA VITA UN CARCINOMA COLORETTALE È CIRCA IL 6% SIA NEGLI UOMINI CHE NELLE DONNE
- CIRCA LA METÀ DEI SOGGETTI COLPITI MORIRÀ PER LA MALATTIA: **SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI 50-55%**; tuttavia, ha una sopravvivenza globale a 5 anni molto alta rispetto a quella del cancro dello stomaco (15-20%) dell'esofago (5-10%) del polmone (10%) e del pancreas (1%)
- I dati riportati dall'epidemiologia ci lasciano capire come, non solo si tratta di una neoplasia molto diffusa ed associata ad una mortalità importante, ma anche che la diagnosi precoce (semplice in quanto è sufficiente una colonscopia) risulta fondamentale.
- In questo caso, come in pochi altri, si ha la possibilità di individuare la lesione iniziale (polipo benigno) e di risolverla radicalmente con il solo intervento endoscopico.

### **CARCINOGENESI DEL COLON: FATTORI AMBIENTALI E STILE DI VITA**

● Il tumore del colon si sviluppa dall'interazione tra fattori ambientali e fattori dell'ospite. Fattori dell'ospite che promuovono l'insorgenza del tumore sono chiaramente rappresentati da **predisposizioni genetiche**.

#### **FATTORI FAVORENTI:**

- CARCINOGENI E MUTAGENI AMBIENTALI
- PRODOTTI DEL METABOLISMO BATTERICO
  - la sovraccrescita batterica promuove il rilascio di sostanze tossiche
- CONTRACCETTIVI ORALI
- ALCOOL E FUMO
- SOVRAPPESO E VITA SEDENTARIA
- ASSUNZIONE ECCESSIVA DI CARNI ROSSE
- RCU: Il paziente con RCU deve essere sottoposto ad uno stretto follow-up endoscopico in quanto a partire dal primo decennio di malattia aumenta l'incidenza dei tumori del colon, anche se il paziente non presenta una malattia sintomatica.
- MORBO di CHRON (specie quello ileale): è stato visto recentemente che tra i pazienti, soprattutto quelli con interessamento dell'ultima ansa ileale, vi è un aumento dell'incidenza dei tumori del colon, specie di quello destro.
- URETEROSIGMOIDOSTOMIA
- POLIPOSIS DEL COLON

**NOTA BENE: Esiste infine, una correlazione dimostratissima di tipo temporale tra la comparsa di un polipo e la trasformazione carcinomatosa.**

#### **FATTORI PROTETTIVI:**

- DIETA RICCA IN FIBRE VEGETALI
  - da una parte facilita l'evacuazione e riduce la permanenza del cibo nell'intestino (riducendo così la quantità di prodotti del metabolismo batterico), dall'altra, essendo costituita da frutta e verdura, promuove l'apporto vitaminico e di acido folico
- VITAMINE ANTIOSSIDANTI C ED E
- ACIDO FOLICO
- 5-ASA-FANS
  - Diversi lavori pubblicati dal NEJM hanno evidenziato come **molte neoplasie coloretali presentino un'iperpressione immunoistochimica di prostaglandine**
  - **ad un maggior livello di prostaglandine corrisponda una maggiore aggressività del tumore**
  - L'utilizzo di cox2-inibitori o FANS blocca la conversione di acido arachidonico in prostaglandine, riducendone i livelli; si è così pensato di impiegare questi farmaci sia per prevenire la formazione del polipo, sia per rallentare la progressione di questo a carcinoma.
  - L'impiego di FANS si associa ad una riduzione dell'insorgenza di questo tipo di tumori, tuttavia è anche associata ad un aumento di fatti coronarici acuti, di ischemie a causa dello sbilanciamento che viene indotto verso la via delle lipoossigenasi con produzione di fattori protrombotici.
  - Tale complicanza ha impedito l'utilizzo di questi farmaci come prevenzione: l'indicazione prevedeva la somministrazione di FANS in soggetti con predisposizione ereditaria o familiare (come in caso di FAP, HNPCC, con più di un parente affetto da carcinoma coloretale).

### **PATOGENESI DEL TUMORE**

#### **TUMORE COLORETTALE: casi sporadici e associazioni**

- CASI SPORADICI: 80%
- SINDROMI POLIPOSICHE AMARTOMATOSE: <0,1%
- FAP: <1%
- HNPCC: 2-3%
- CASI DI RISCHIO FAMILIARE: 10-30%

#### **SEQUENZA ADENOMA-CARCINOMA**

NORMAL MUCOSA  
↓ APC  
EARLY ADENOMA

↓  
INTERMEDIATE ADENOMA  
↓  
LATE ADENOMA  
↓ p53  
CARCINOMA

- GLI ADENOMI SI SVILUPPANO A SEGUITO DI UN DIFETTO IN UNO DEGLI STEPS DEL NORMALE PROCESSO DI PROLIFERAZIONE CELLULARE E MORTE CELLULARE PROGRAMMATA
- **oltre il 95% dei carcinomi coloretali origina da adenomi preesistenti.**
- Il carcinoma coloretale ereditario non poliposico (HNPCC o SINDROME DI LYNC) è una sindrome ereditaria a trasmissione autosomica dominante che dà origine al carcinoma coloretale partendo da un solo polipo (non poliposica, differenza fondamentale rispetto alla FAP) attraverso acquisizione di mutazioni genetiche differenti dalla FAP.
- Entrambe le sindromi sono familiari ed impongono uno screening di tutti i componenti della famiglia.
- Esistono poi casi in cui c'è un rischio familiare, una familiarità ossia una maggior probabilità a sviluppare questo tipo di tumori (concetto diverso rispetto all'ereditarietà).
- La maggior parte dei carcinomi coloretali rientra però nei casi sporadici.
- Nella sequenza adenoma-carcinoma si hanno una serie di alterazioni citocariologiche che derivano da alterazioni dei vari steps della proliferazione cellulare e dell'apoptosi. Esistono oncogeni che vengono iperattivati ed oncosoppressori che vengono soppressi con una conseguente anomala proliferazione cellulare che non è controllata da un altrettanto efficace apoptosi. I geni prevalentemente coinvolti nella sequenza adenoma-carcinoma sono l'APC (responsabile della FAP) e la proteina p53, ultimo oncogene alterato nella fase tardiva della trasformazione adenoma→carcinoma.

### **PRESENTAZIONE CLINICA IN GENERALE**

- LA MAGGIOR PARTE DEI PAZIENTI CON TUMORE DEL COLON SONO ASINTOMATICI, ALMENO NELLE FASI INIZIALI.
- IL SEGNO PIU' CARATTERISTICO È RAPPRESENTATO DALLA PRESENZA DI SANGUE NELLE FECI (MACROSCOPICO O OCCULTO);
- PUO' ESSERE PRESENTE MUCORREA: dovuta alla produzione di muco da parte delle ghiandole neoplastiche, tuttavia poco specifica
- IN RELAZIONE ALLE DIMENSIONI DEL POLIPO PUO' ESSERE PRESENTE ALVO ALTERNO E/O DIARREA;
- ANEMIA MICROCITICA SIDEROPENICA: segno indiretto di perdita occulta di sangue.

### **NELLO SPECIFICO**

- Se è il tumore è localizzato a destra

**mia sideropenica** con pallore, astenia, tachicardia; il paziente (che solitamente è anziano) sarà **cachettico** con una massa palpabile.

tratta di una neoplasia che si manifesta con un certo ritardo in quanto il sanguinamento è meno evidente, dato che il sangue sarà parzialmente digerito ed avrà quindi un colore simile alle feci.

sangue, se commisto alle feci, non ci consente di escludere una neoplasia del colon sinistro, perché **il vero elemento di discriminazione tra le due localizzazioni è il colore delle feci.**

re anche se le feci fossero verniciate di sangue questo dato è prima di tutto un segno tipico delle emorroidi.

La **subocclusione** in conclusione è un segno più tipicamente associato al tumore del colon destro, piuttosto che al sinistro.

- Se il tumore è del colon sinistro:

pz tipicamente giovane (50 anni)

a cachessia o segni di anemia

è spaventato, pletorico, e si presenta alla nostra attenzione perché ha emesso sangue rosso vivo con le feci (**rettorragia**).

- Il tumore del retto

- tene**  
**smo**: la presenza del tumore nell'ampolla rettale mima l'ingombro fisico che viene esercitato dalle feci e pertanto il paziente pur avendo defecato ha ancora lo stimolo perché è come se l'ampolla non si fosse svuotata completamente. Oltretutto i tumori del retto producono muco (possibile **muorra**), e quindi oltre ad essere presente la neoplasia ci sarà anche il muco che incrementerà questa sensazione di mancato svuotamento (il tenesmo appunto).
- retto**  
**rragia**
- pres**  
**enza delle feci nastriformi**: aspecifiche perché sono tipiche anche della malattia diverticolare dove si può avere una serrata stenosi del sigma e dello stitico.

### ALGORITMO DIAGNOSTICO

ANAMNESI

↓

E.O.

↓

LABORATORIO

↓

ESAMI STRUMENTALI

(ECO ADDOME, CT, ESAMI ENDOSCOPICI)

### **ANAMNESI ed EO**

Se un pz riferisce di avere emesso sangue rosso vivo con le feci oltre a chiedergli quando questo sanguinamento è iniziato (supponiamo da 2 mesi) cosa gli chiediamo durante l'anamnesi?

- In primo luogo dobbiamo informarci se è presente **dolore all'evacuazione**, in quanto questo ci rassicurerebbe, dato che le emorroidi danno dolore, mentre il tumore del retto no.
- Appurato che il nostro paziente ha dolore mentre evacua è utile sapere se **Palvo** è regolare; e se irregolare è importante sapere se lo è da sempre, oppure se si è modificato recentemente. Alvo alterno e diarrea rappresentano problemi di canalizzazione associati a polipi voluminosi e spesso accompagnati da dolori addominali: il paziente non evacua per tre quattro giorni, fino al momento in cui la pressione a monte (dovuta all'accumulo delle feci) vince la resistenza del polipo; si avranno feci parzialmente digerite associate ad un'abbondante secrezione di muco ed a sangue (per l'attrito sulla parete intestinale).
- Una delle prime cose da chiedere inoltre è se il paziente abbia **tenesmo** (cancro del retto = rettorragia e tenesmo)

Altro domande utili sono:

- **sangue commisto alle feci, o le vernicia?**
- è presente **muco?**
- **sangue sulla carta igienica** dopo essersi pulito? (che ci fa a pensare alle emorroidi).

Chiedere del **meteorismo** non è di aiuto perché si tratta di un sintomo del tutto aspecifico.

- Potremmo chiedere di sintomi di accompagnamento, come **nausea, vomito** per assicurarci che il paziente non sia occluso.
- Importantissima è la **familiarità** per cancro del colon. E' importante informarsi anche sulla presenza di quei sintomi che sono tipici del paziente neoplastico, ossia **febbricola, perdita di peso, astenia, debolezza**
- Dopo esserci fatto questo quadro anamnestico, a questo punto si procede con l'esame obiettivo che risulta frequentemente negativo nelle prime fasi, benché un tumore rettale possa essere rilevato con l'esplorazione (con un dito di lunghezza media si esplorano 10 cm) All'ispezione possiamo notare una congestione del plesso emorroidario, con grossi gavoccioli esterni. Con l'esplorazione se il paziente avverte un gran dolore bisogna pensare subito alla ragade. L'emorroide all'esplorazione solitamente dà meno dolore, mentre ne dà di più quando è trombizzata.
- **In presenza di sangue nelle feci, anche se è evidente la presenza di gavoccioli emorroidali, è necessario eseguire un'endoscopia, in quanto non si può avere la matematica certezza che quel sangue non derivi da un polipo.**
- E' molto più frequente il sangue occulto, evidenziabile solo con appropriate metodiche.

### **ESAMI DI LABORATORIO**

- emocromo
- indici di flogosi
- depositi di ferro.
- marcatori tumorali: non sono molto attendibili per fare diagnosi, si utilizzano invece nel follow-up. Vanno pertanto fatti subito per avere un confronto nel follow up
- ricerca del sangue occulto fecale: molto poco utilizzata in Italia, frequentemente utilizzata negli Stati Uniti. Il test è purtroppo caratterizzato da un elevato numero di falsi negativi e falsi positivi, nonostante l'evoluzione delle metodiche. Un tempo si utilizzava il "test del Guaiaco", un'immunocromatografia che tramite il riscontro di attività perossidasi poneva in evidenza emoglobina fecale (non necessariamente umana); il paziente doveva sottoporsi ad una preparazione durante la quale non ingeriva carne e non si lavava i denti per 3-4 giorni. Attualmente si utilizza una tecnica di immunoistochimica basata sull'impiego di anticorpi anti-Hgb umana (sicuramente è molto più specifico rispetto al test del Guaiaco). Tuttavia è un test che rimane tuttora poco attendibile (anche una banale ragade anale può determinarne la positività).

**DIAGNOSTICA STRUMENTALE****ECO ADDOME**

- si fa sempre ma riscontra solo tumori molto, molto avanzati
- può mettere in evidenza metastasi epatiche;
- Non ci si ferma mai all'eco ma si va sempre a fare una tac

**TAC ADDOME PELVI TORACE**

- può evidenziare ispessimento della parete intestinale ed eventuali linfonodi coinvolti
- La total body non va fatta perché le metastasi cerebrali del pz con tumore del colon sono estremamente rare. Questo vale anche per il tumore dello stomaco, del pancreas, e per l'epatocarcinoma (per tutti i tumori solidi dell'addome).

**PANCOLOSCOPIA**

- Esame di prima scelta nel sospetto di neoplasia del colonretto.
- Va sempre eseguita una pancoloscopia per l'elevata frequenza di tumori multipli.
- Permette l'esecuzione di
  - Polipectomie;
  - Biopsie
  - Trattamenti palliativi (stent, dilatazioni)
- quando si comunica il risultato di una coloscopia bisogna prestare attenzione a non comunicare eccessiva sicurezza al paziente, né a destare eccessivo allarmismo.
- E' ormai noto che la progressione di una lesione benigna macroscopicamente evidenziabile a tumore francamente maligno è di circa 3 anni;
- un esame non può e non deve essere definito negativo se la preparazione intestinale non è ottimale, in quanto verrebbe trasmessa una falsa tranquillità al paziente il quale, non avendo la competenza per sapere che il tumore si può sviluppare in un momento qualsiasi della propria vita, non ripeterà più l'esame.
- Una coloscopia negativa, se definita tale in seguito ad una perfetta preparazione intestinale *HA UNA VALIDITA' DI 5 ANNI*, non di più;
- se la preparazione intestinale non è ottimale, 2-3 anni sono il limite massimo.
- La preparazione del paziente incide sulla distanza temporale di ripetizione dell'esame, anche se la tranquillità associata ad un'endoscopia negativa con preparazione ottimale non può non deve superare i 5 anni.

**SCREENING E FOLLOW UP**

**Si fa lo screening per il tumore del colon retto? Si può fare ma non è utile in maniera significativa ai fini del miglioramento della prognosi, come sono invece la mammografia o il pap test. Si eseguirà una rettosigmoidoscopia per lo screening, una pancoloscopia per fare una diagnosi accurata**

- Nei 25 cm distali di colon retto è racchiuso il 70-75% dei tumori del colon retto.
- Questo dato ha rilevanza anche nella pratica clinica in fase diagnostica, perché per poter effettuare un esame di screening a tutta la popolazione mi basterà effettuare una rettosigmoidoscopia, e non una pancoloscopia.
- In realtà così si perde quel 20% dei tumori che si localizza nelle restanti porzioni di colon, ed esistono 2 ragioni per le quali forse vale la pena di perderli:
  1. una pancoloscopia comporta una morbidità maggiore, perché i rischi di perforazione del colon aumentano rispetto ad una rettosigmoidoscopia;
  2. la rettosigmoidoscopia costa meno di una pancoloscopia

Tuttavia i tumori del colonretto possono essere sincroni e duplici, quindi, **quando si scopre un tumore del retto il paziente non può iniziare nessun tipo di trattamento senza aver fatto prima una pancoloscopia.**

ESISTONO INDICAZIONI SPECIFICHE PER DEFINIRE QUANDO È IL CASO DI ESEGUIRE UN'ENDOSCOPIA:

- 1. POPOLAZIONE GENERALE: DOPO I 50 ANNI**
- 2. RISCONTRO DI UN ADENOMA >1 CM: ENTRO 1 ANNO, SE NEGATIVA LA SUCCESSIVA DOPO 3 ANNI**
- 3. UN FAMILIARE CON CCR O ADENOMA AVANZATO: A PARTIRE DA 40-45 ANNI**
- 4. MUTAZIONE DI APC: A PARTIRE DA 10-12 ANNI**
- 5. HNPCC: 1-2 ANNI DA 25 ANNI IN POI**

**NB: È importante ricordare che la sindrome di Lync (o HNPCC) è differente dal concetto di familiarità, in quanto nella familiarità c'è una predisposizione a sviluppare il tumore, nell'HNPCC si ha un gene trasmesso con modalità autosomica dominante.**

**ALTRE METODICHE**

Vale la pena fare in aggiunta anche l'ecoendoscopia, per valutare quanto la neoplasia invade la parete e soprattutto un eventuale interessamento dei linfonodi del mesoretto. Equivalente all'ecoendoscopia in questo potrebbe essere l'ecografia transrettale, o una risonanza magnetica nucleare del pavimento pelvico con bobina rotante all'interno dell'ano. Oggi si sta tentando di capire quale sia la tecnica migliore tra queste tre.

**STADIAZIONE DEL CARCINOMA COLORETTALE****DUKES**

A	→	T1N0M0
B1	→	T2N0M0
B2	→	T3-4N0M0

C1	→	T2N1M0
C2	→	T3-4N1M0
D	→	TXNXM1

● il carcinoma in situ (o displasia di alto grado) è limitato all'epitelio, il carcinoma intramucosale invade la lamina propria (ma non è invasivo) e il carcinoma invasivo oltrepassa la muscolaris mucosae invadendo la sottomucosa: sia che invada la mucosa o la sottomucosa, il carcinoma è comunque classificato come T1, in quanto in termini di prognosi la differenza è davvero poca (il rischio di ripetizione a distanza passa dal 2% al 5%) e più del 90% dei soggetti sopravvive a 5 anni.

● Questo aspetto è fondamentale, soprattutto nella decisione oncologica di eseguire o meno la chemioterapia (eseguire una chemioterapia inutile, come in questo stadio, è un atto criminale, in quanto di chemioterapia si può morire).

● Quindi un concetto fondamentale è che dalla stadiazione (sia essa TNM o di Dukes) dipende la prognosi, la terapia e la modalità di follow up del paziente: tumori coloretali della mucosa o della sottomucosa sono in questo senso equivalenti.

● Un tumore che infiltra la tonaca muscolare ma non penetra attraverso la parete intestinale è classificato come T2, se supera la tonaca muscolare raggiungendo la sierosa è un T3, se oltrepassa la sierosa sconfinando al di fuori della parete intestinale diventa un T4.

● **Esiste un'importante differenza tra T3 intraperitoneale e T3 extraperitoneale. Il primo arriva alla sierosa, il secondo supera la muscolare ed è già nel mesoretto, perché manca il rivestimento peritoneale.**

● La presenza di linfonodi interessati dalla neoplasia, a seconda della stazione, determina la N (N1, N2, N3).

● Si hanno infine le metastasi a distanza che determinano la M (M1 o M2).

● Il sangue refluo dall'intestino viene drenato dal sistema portale al fegato e da qui, tramite il sistema delle cave, raggiunge il cuore destro ed i polmoni (fatta eccezione per la porzione del retto medio-distale, che salta il distretto epatico e va direttamente nella cava): pertanto le metastasi si avranno prima a livello epatico, poi polmonare.

## PROGNOSI

Dipende da:

- **STADIAZIONE**
- **SEDE DI INSORGENZA:** il tumore del colon snx dà una sintomatologia come la rettorragia che ci permette di diagnosticarlo prima; questo accade perché il colon sinistro ha un calibro inferiore rispetto al colon destro, e pertanto darà tipicamente occlusione e rettorragia. Il tipico segno del tumore del colon destro invece è l'anemia, o la massa palpabile, la quale si presenta quando il tumore è avanzato.

**E' meglio avere un tumore del colon destro o del colon sinistro?** E' "un pochino meglio" averlo al colon sinistro.

**E' meglio avere un tumore del colon destro o del retto?** E' meglio averlo al colon destro. Infatti il colon-retto va dalla flessura splenica al retto-ano. In quest'ultima sede ad un certo punto (a livello del cavo del Douglas) finisce il rivestimento peritoneale, ed il retto prosegue per 12 cm fino all'ano senza peritoneo. Questo vuol dire che manca una barriera, e quindi se si forma qui il tumore questo invaderà prima (oltretutto ci troviamo nello scavo pelvico che è una zona che il chirurgo (specie nell'uomo) raggiunge con difficoltà).

Il tumore del retto avendo una maggiore tendenza ad invadere, una volta esportato chirurgicamente darà più facilmente **recidive locali**, rispetto a quelli delle restanti porzioni del colon. **La tendenza a dare metastasi a distanza è invece la stessa.**

**Questo vuol dire che il tumore del retto extra-peritoneale è un tumore più aggressivo, dal punto di vista clinico, e con una prognosi drammaticamente peggiore.**

Ricapitolando: i tumori del colon dal punto di vista clinico vanno divisi in 2 categorie: quelli del colon rivestito da peritoneo (destro, flessura colica destra, colon traverso, flessura colica sinistra, colon sinistro, sigma, retto prossimale fino alla riflessione peritoneale) ed i tumori della restante porzione del retto (la porzione extraperitoneale lunga 12 cm). Queste due famiglie di tumori hanno un comportamento clinico diverso, ed una prognosi totalmente differente, e richiedono trattamenti diversissimi. **NB: i 5 cm di retto intraperitoneale si comportano esattamente come il sigma, il traverso etc. etc.**

## TRATTAMENTO CHIRURGICO

- La storia del trattamento chirurgico dei tumori del retto extraperitoneale è cambiata tantissimo negli ultimi 30 anni. Ed oggi questi tumori hanno la stessa sopravvivenza degli altri tumori del colon.
- **Il retto extraperitoneale è sorretto e mantenuto fisso allo scavo pelvico dal mesoretto, formato da due mesi laterali composti da tessuto connettivo ricco in vasi ematici, linfatici e linfonodi, quindi ottimo terreno per l'invasione, e dove la metastasi linfonodale è molto precoce e frequente.**

Il problema quindi è doppio: manca la sierosa e le strutture adiacenti più vicine (il mesoretto) si prestano molto all'invasione.

- **La storia del trattamento di questi tumori però è cominciata a cambiare grazie ad un chirurgo americano (Heald) che negli anni '70/'80 ha sviluppato una tecnica chirurgica che si chiama TME (Total Mesorectal Excission).** Questa tecnica prevede che non venga asportato soltanto il tumore ma anche il mesoretto, lasciando lo scavo pelvico pulito.
- Se prima la percentuale di sopravvivenza a 5 anni del tumore del retto era tra il 25% ed il 30%, la sopravvivenza oggi con questo tipo di tecnica chirurgica è aumentata tanto.
- Successivamente dei radioterapisti si sono accorti che se la radioterapia veniva effettuata prima e dopo il trattamento chirurgico la sopravvivenza aumentava ancora di più.
- Gli oncologi allora hanno dimostrato che se al trattamento radiante prima della chirurgia veniva associato un trattamento chemioterapico, la sopravvivenza aumentava ulteriormente.
- **Oggi le migliori casistiche riportano l'80% di sopravvivenza a 5 anni del tumore del retto extraperitoneale.**
- Nei tumori del retto extraperitoneale trattati prima della chirurgia con radiochemioterapia, può accadere che l'anatomo patologo andando ad analizzare il colon asportato non trovi più la neoplasia ma soltanto cicatrice.
- La percentuale di questi pazienti è del 30%, ciò vuol dire che 1/3 fa un trattamento chirurgico inutile, ma deve subirne le conseguenze: infatti, la resezione anteriore del retto porta a disuria, incontinenza urinaria, eiaculazione retrograda impotenza etc.
- Nel 70% dei casi abbiamo invece un down staging, ossia il tumore si riduce in maniera significativa. Questo ha portato alcuni a chiedersi se in realtà non si stava facendo un overtreatment di questi pazienti, ma purtroppo è molto difficile poter riconoscere prima del trattamento il tumore che scompare.

- Questo ha portato i chirurghi del campus a procedere con la chirurgia di escissione transanale andando a resecare soltanto la lesione. In questo modo il patologo dirà se il tumore è ancora presente o meno, e in base a ciò si procederà con la resezione del retto.
- In teoria si potrebbe fare una colonscopia con biopsia dopo la radiochemioterapia, ed evitare la chirurgia di escissione transanale, tuttavia, **le biopsie possono essere troppo superficiali e non raggiungere la profondità della parete dove, nonostante il trattamento radiochemioterapico, può essere rimasto ancora del tessuto neoplastico.**
- Dopo la colectomia c'è una classe di pazienti che vive meglio, ossia **gli anziani**. L'ottantenne infatti soffre tipicamente di stipsi, che scomparirà con la colectomia.
- L'occlusione non è un'eventualità esclusiva dei tumori del colon sinistro infatti se si ha un tumore del tratto iniziale del colon ascendente, la neoplasia crescendo potrà ostruire completamente il lume, nonostante qui il calibro dell'organo sia maggiore che a sinistra. A questo punto il materiale enterico continuerà ad affluire nel cieco, senza neanche la possibilità di refluire in ileo e questo porterà ad un progressivo aumento di pressione che determinerà l'assottigliamento della parete del colon provocando la **perforazione diastatica del cieco**.

#### **VASCULARIZZAZIONE DEL COLON E TUMORI:**

- L'arteria mesenterica superiore, ramo dell'aorta, irrorata, cominciando dapprima dal versante prossimale, il cieco. In particolare questo è irrorato da tre rami: ileocolica, colica destra, colica media.
- L'emicolectomia destra è un intervento che infatti prevede la legatura di queste tre arterie, le quali irrorano il colon fino alla metà prossimale del colon traverso, per motivi embriologici, in quanto colon destro e sinistro nascono da due foglietti diversi vascolarizzati diversamente e che poi si fondono.
- Dalla metà distale del colon traverso fino al retto/ano l'irrorazione è a carico della mesenterica inferiore attraverso l'arteria colica sinistra, le 4 arterie sigmoidee, l'arteria emorroidaria superiore (rami terminale della mesenterica inferiore) ed emorroidaria media (collaterale del tronco anteriore dell'iliaca interna o arteria ipogastrica). L'arteria emorroidaria inferiore, che si occupa di irrorare insieme alle altre due il retto, è un ramo della pudenda interna, derivante dall'arteria ipogastrica, continuazione dell'iliaca interna.
- Per quanto riguarda il drenaggio venoso la porzione terminale rettale è drenata dalle vene emorroidali inferiori che essendo connesse al sistema cavale, saltano il sistema enterico portale. È per questo che i tumori del retto distale danno metastasi polmonari.
- Se il tumore è più superiore è drenato dall'emorroidaria superiore, che dà origine alla mesenterica inferiore, la quale a sua volta si getta nella splenica, che confluenndo con la mesenterica superiore porta alla formazione della vena porta. E quindi metastasi al **fegato**, prima sede d'impianto di metastasi a distanza di un tumore rettale; le metastasi polmonari sono infatti un'eventualità marginale, e non ancora del tutto dimostrata.
- **Il concetto importante da ricordare è che anche se il pz avesse metastasi epatiche non asportabili il tumore andrà operato sempre, per scongiurare il rischio di un'eventuale occlusione.** Se per qualche ragione non è possibile togliere il tumore si può fare un trattamento palliativo (uno stent o una dilatazione che allarghi il calibro del visceri) ma sempre per raggiungere lo scopo di rendere canalizzabile l'intestino e far sì che il pz non muoia di occlusione.
- Oggi capita spesso di vedere pazienti che prima della resezione chirurgica avevano metastasi epatiche multiple, le quali successivamente all'intervento si riducevano ad una sola metastasi asportabile.
- Il paziente in stadio IV, ossia il pz con metastasi epatiche o polmonari, è un pz che deve essere sottoposto ad asportazione chirurgica del tumore primitivo e trattamenti oncologici che spesso aumentano notevolmente la sopravvivenza.
- **Dalla linea dentata in giù non si ha più mucosa rettale ma l'ano, pertanto i tumori che provengono da qui saranno tumori squamosi.** I tumori dell'ano hanno una prognosi molto buona, quasi del 90%. Non vengono trattati con la chirurgia, bensì soltanto con la radioterapia.

#### **LINFONODI**

I linfonodi che drenano il colon si classificano in:

- EPICOLICI e PARACOLICI: si trovano tutt'intorno al colon.
- INTERMEDI: a livello della colica sinistra, delle sigmoidee, della colica media, dell'ileocolica e della colica destra;
- PRINCIPALI: decorrono lungo le mesenteriche.

**Ma se io tolgo il colon sinistro posso togliere i linfonodi principali che decorrono attorno alla mesenterica inferiore tagliando l'arteria stessa alla sua origine dall'aorta? Sì.**

**NOTA BENE: A destra i principali non posso toglierli perché la mesenterica superiore irrorata anche l'intestino tenue; chiudere per sbaglio durante un intervento la mesenterica superiore vuol dire procurare una necrosi massiva ischemica di tutto l'intestino a partire dal digiuno, determinando la morte del paziente.**

**Se il tumore si trova a livello del colon traverso, se questo sarà a destra si fa un'emicolectomia a destra allargata a sinistra, se il tumore è un po' più a sinistra si farà un'emicolectomia a sinistra un po' più allargata a destra.**

#### **TUMORI PERIAMPOLLARI E TUMORI DEL PANCREAS**

La definizione di tumori periampollari comprende una classe di tumori gravi e molto impegnativi dal punto di vista diagnostico che vengono racchiusi in un unico capitolo perché:

- si refertano quasi sempre nello stesso modo
- si presentano nella maggior parte dei casi con ittero (ed è questo l'elemento che li accomuna dal punto di vista clinico)
- perché il trattamento chirurgico di questi tumori comporta lo stesso intervento.

I tumori periampollari comprendono quattro tipi di tumori:

1. **tumori primitivi della testa del pancreas** (che originano proprio a livello della testa del pancreas e del processo uncinato); tra i tumori periampollari sono i più frequenti e quelli con prognosi peggiore

2. **tumori propri dell'ampolla di Vater (carcinomi)**
3. **tumori della via biliare distale** ( ovvero di tutto quel segmento di via biliare distale che decorre all'interno della testa pancreatica)
4. **tumori del duodeno**

**NB:** Nel caso di un tumore dell'ampolla, del duodeno o della via biliare, la prognosi dopo una resezione chirurgica completa è di gran lunga migliore dei tumori primitivi della testa del pancreas.

#### TUMORI PERIAMPOLLARI – INCIDENZA ED EPIDEMIOLOGIA

- **incidenza** del 9/100'000
- sono al terzo posto nella classifica dei tumori gastrointestinali, dopo i tumori del colon e dello stomaco.
- La drammatica realtà dei **tumori del pancreas** è caratterizzata da una **mortalità a 5 anni** ( non sono dati recentissimi, ma negli ultimi anni non ci sono stati cambiamenti significativi) elevatissima, **quasi del 100%**. Questo è un dato globale, che riguarda tutti i pazienti, comprende anche i casi di tumori molto piccoli che riusciamo ad asportare ed hanno una stadiazione anatomopatologica relativamente tranquilla ( tumore piccolo, N0 e M0): purtroppo il risultato globale è sempre questo, a 5 anni nessuno di questi pazienti è vivo.
- Se si considerano globalmente tutti i tumori negli ultimi trenta anni c'è stato un miglioramento sia nella diagnosi che nella sopravvivenza a 5 anni: ad es. nel periodo 74-76 la sopravvivenza del tumore della mammella a 5anni era del 75% e negli anni '90 è diventata dell'87%, mentre invece per il pancreas l'indice di sopravvivenza a 5 anni rimane stazionario, sebbene siano numerosi i progressi in termini di conoscenza, di classificazione, di stadiazione e di patogenesi.
- In caso di pazienti con un tumore che presenta al momento della diagnosi metastasi linfonodali e metastasi a distanza la sopravvivenza è di 12 mesi.
- Nella maggioranza dei casi, nonostante negli anni siano progredite le tecniche diagnostiche, **al momento della diagnosi c'è sempre l'infiltrazione della via biliare**, più o meno di una certa importanza, tanto è vero che **la diagnosi raramente è accidentale**: infatti è la **presenza di ittero** (segno di un'infiltrazione da parte del tumore del segmento intrapancreatico delle vie biliari) ad indirizzare verso questa diagnosi.

Quindi in generale la presentazione clinica dell'ittero può essere:

1. benigna: tipico della donna di età medio-avanzata, obesa, con problemi metabolici che presenta colica a cui segue ittero.
  2. maligna: uomo di età medio-avanzata che si accorge casualmente di avere una colorazione giallastra degli occhi oppure che la cute è gialla senza altri sintomi premonitori.
- Nel 43% dei casi quando si valuta lo stadio del tumore si trovano già metastasi a distanza e molto frequentemente metastasi epatiche.
  - Se si considera la **mortalità** il tumore del pancreas “ sale nella classifica” a va a disporsi per l'uomo dopo polmone, prostata e colon retto, per la donna dopo polmoni, mammella, colon ed ovaio.
  - Nell'ultimo decennio abbiamo osservato un incremento di incidenza annua abbastanza significativo; ogni anno il numero di nuovi casi e pari ai casi di morte registrati, ciò significa che la nostra capacità di agire su questa malattia è ancora oggi poco efficiente.

#### CARATTERISTICHE ANATOMICHE

- i tumori che nascono nella regione periampollare originano in un **area anatomica molto complessa anatomica**: nella regione della testa, istmo, corpo e coda pancreatica vi sono una distribuzione e concentrazione di importanti strutture anatomiche che spesso non consentono una cura chirurgica efficace.
- Contrariamente a quanto accade per il pancreas, il tumore dell'intestino preoccupa molto meno, perché frequentemente siamo in grado di asportare grosse masse intestinali per raggiungere una guarigione chirurgica completa.
- Nel caso del pancreas, a causa degli stretti rapporti con importanti strutture anatomiche e vascolari, **la cura chirurgica spesso può non essere risolutiva**: tumori del corpo pancreatico e del processo uncinato che infiltrano i vasi mesenterici (anche se di ridotte dimensioni), e tumori in corrispondenza del bordo superiore del pancreas, del corpo e dell'istmo che infiltrano il tripode celiaco, determinano una situazione di inoperabilità.
- Per la cruciale posizione del pancreas **difficilmente si arriva alla diagnosi di lesioni voluminose**, ma anche quando si formula la diagnosi in tempi relativamente precoci, l'infiltrazione di vasi da parte del tumore anche di piccole dimensioni, rende l'intervento chirurgico non più attuabile.
- **La stadiazione di tutti i tumori perampollari da punti di vista linfoghiandolare è identica**: l'anatomopatologo sia nel caso di un tumore dell'ampolla che di un tumore del pancreas deve analizzare le stesse stazioni linfoghiandolari.
- La diffusione linfonodale dei tumori della regione periampollare comprende diversi distretti ghiandolari, di cui i più importanti sono quelli che fanno capo ai **linfonodi peripancreatici**, del **peduncolo epatico**, del **tronco portale**, del **tripode celiaco** e dell'**arteria mesenterica**
- La papilla è collocata anatomicamente a livello della seconda porzione duodenale. La papilla normale è di piccole dimensioni, spesso non è visibile in vivo se non si ottiene un buon rilasciamento della muscolatura duodenale: la peristalsi duodenale, che porta alla formazione di tutte queste pliche sulla parete, tende a chiudere ed a mascherare la papilla.
- La papilla nel duodeno si riconosce non soltanto per la localizzazione abbastanza regolare ma anche per la presenza di una piccola plica longitudinale, detta “frenulo della papilla”, che consente di individuarla anche se è coperta da una plica trasversale. Per un occhio esperto è facile individuare anche delle piccole alterazioni di aspetto, di consistenza ed irregolarità del foro papillare.

- Un tumore del pancreas è già considerato di dimensioni enormi se supera i 2cm. In oncologia 2cm non sono una dimensione enorme, ma in questa regione anatomica 2cm sono già una dimensione preoccupante e pericolosa perchè già abbastanza avanzata.

### FATTORI PREDISPONENTI

#### 1. alcune malattie genetiche

- sindrome di Gardner
- neurofibromatosi
- sindrome di Lynch

#### 2. Sesso (M>F)

→ Durante la gravidanza, situazione caratterizzata da una ↓ degli estrogeni in circolo, si hanno:

- **cambiamenti a carico dell' IGF:** questo è un inibitore dell'apoptosi, principale responsabile di molti tumori mammella prostata etc.
- **Riduzione delle riserve di ferro:** è associata ad un aumento del carcinoma del pancreas a causa degli stress ossidativi e dei conseguenti danni al DNA che ne derivano

#### 3. pancreatite cronica: fattore di rischio proprio per le sue grandi similitudini con il tumore stesso, che sono la presenza di:

- Alterazioni morfologiche e funzionali
- Citochine: TNF alfa; IL6; IL8; PDGF; TGF beta
- Macrofagi

#### 4. diabete: in genere associato con un altro fattore di rischio, cioè l'**obesità** (Aumento di circa il 19% del rischio di tumore del pancreas per pz. obesi rispetto a pz. normopeso) **Un diabete controllato che improvvisamente modifica la sensibilità al trattamento è una condizione sospetta.**

#### 5. fumo di sigaretta: Il rischio aumenta esponenzialmente con la quantità di sigarette fumate

#### 6. alcool: in particolare il superamento dei 50g di etanolo/die.

#### 7. caffè

#### 8. Alimentazione (Carne e grassi):

- in particolare un ↑ consumo di colesterolo con la dieta
- un ↑ rischio di tumore in funzione della modalità di cottura della carne (le alte temperature facilitano la formazione delle ammine eterocicliche) e della sua lavorazione: es. affumicatura (aumenta i composti N-nitroso)

#### 9. Allergie

- C'è un ↓ rischio se pz presenta allergie a peli di gatto, piante e polvere.

#### 10. Fattori occupazionali

- c'è una ↑ incidenza presso i lavoratori del carbone e dei suoi derivati e tra coloro che hanno contatti con sostanze chimiche quali benzidina e beta-naftilamina.
- Vi è un rischio più aumentato altresì per i lavoratori dell'industria manifatturiera cartacea.

NB: gli studi che provano una correlazione tra i fattori ambientali ed il tumore del pancreas molto spesso non sono eseguiti con un metodo scientifico affidabile e rigoroso, per cui la correlazione è probabile, non certa.

### CARATTERISTICHE DEL TUMORE DEL PANCREAS

- **Il tumore del pancreas nella maggior parte dei casi (60% dei casi) origina dalla testa** (rientrando nella categoria dei tumori periaipollari). Possono rimanere più a lungo localizzati rispetto ai tumori della coda- corpo. Si propagano lungo:

- Dotto di Wirsung
- Coledoco
- Vie biliari

E possono infiltrare direttamente:

- Stomaco
- Vena porta
- Colon
- Radici nervose

- **i tumori della coda- corpo del pancreas hanno un'incidenza minore (20-40% dei casi):** vengono asportati in genere insieme alla milza perchè, data il loro comportamento incline alla diffusione, in questo modo si riesce ad attuare una completa pulizia di tutte le stazioni linfoghiandolari, dell'ilo splenico ma anche delle stazioni retropancreatiche. Questo tipo di tumore può diffondere a livello di:

- Vena porta
- Vasi mesenterici superiori
- Vasi splenici
- Milza
- Colon
- Surrenale sx
- Peritoneo

- **Nell' 1- 20% dei casi il tumore si presenta nella forma diffusa:** in realtà questa è una condizione che si osservava in passato, oggi per fortuna è quasi completamente scomparsa ( in realtà erano grosse masse neoplastiche definite "diffuse" perché il tumore era ad uno **stadio così avanzato** che non si riusciva ad individuare la sede di origine).
- **Dal punto di vista anatomo-patologico:** nella maggior parte dei casi troviamo adenocarcinomi duttali, più rare le altre forme. Possiamo comunque classificare il tumore del pancreas in base all'istotipo in:

### 1. Cistici (benigni/maligni/borderline)

- A secrezione Mucinoso
- A secrezione Sierosa
- Tumori Solido-Cistici

### 2. Carcinomi

- Adenocarcinoma Duttale: i cui sottotipi sono:
  - Carcinoma adenosquamoso
  - Adenocarcinoma mucinoso
  - Adenocarcinoma papillare
- Adenocarcinoma acinoso
- Carcinoma anaplastico a piccole cellule

L'interessamento epatico da parte delle metastasi (il fegato rappresenta il primo organo ad essere sede di lesioni metastatiche), con compromissione di una buona parte di parenchima epatico, e l'ostruzione del coledoco determinano nei 2/3 dei casi coma epatico, che spesso e volentieri conduce a morte.

## SINTOMATOLOGIA

### → Ittero

- nel caso dei tumori della testa è la manifestazione più importante;
- nel caso di tumori del corpo-coda compare solo in stadi avanzati, quando il tumore ha delle dimensioni tali da arrivare ad infiltrare la via biliare

### → dolore

- è più importante nei tumori del corpo-coda rispetto ai tumori della testa.
- E' tipico dei casi di tumore del corpo-coda che il paziente presenti per molti mesi una **strana sintomatologia dolorosa** che lo porta a richiedere **consulenze ortopediche** prima di giungere da un internista o chirurgo. Il dolore in questi casi è un **dolore dorsale, lombare** e poiché si tratta di soggetti di età superiore ad i 60anni è facile trovare qualche disturbo della colonna o qualche alterazione anatomica di tipo osteo-articolare che può giustificare inizialmente una sintomatologia dolorosa di questo tipo.
- **Nelle neoplasie del corpo-coda il dolore è quasi sempre prognosticamente sfavorevole, perchè è il segno di un tumore avanzato che infiltra il plesso celiaco:** il tumore ha superato la capsula pancreatica, ha invaso il tessuto peripancreatico ed ha infiltrato il plesso celiaco.
- **Lo stesso meccanismo è possibile nelle neoplasie della testa** ed, anche in questo caso, un'infiltrazione perineurale è una caratteristica prognostica sfavorevole.
- **Il dolore, nei quadri di tumore della testa pancreatica, può avere anche un'eziologia ostruttiva, da ritenzione:** questa evenienza è tipica dei tumori del dotto principale a livello della testa pancreatica, che si associano ad un **aspetto Wirsung-grafico caratteristico della pancreatite cronica (definita per questo motivo pancreatite cronica ostruttiva dovuta a tumore)**. Nella gravità del problema questo è il caso meno preoccupante, perchè una pancreatite ostruttiva, con distensione dei dotti pancreatici che si manifesta con dolore, è senz'altro meno grave dell'infiltrazione perineurale e del plesso celiaco. Nella pancreatite cronica c'è una duplice spiegazione per l'eziologia del dolore: l'origine può essere infiammatoria, legata alla pancreatite cronica che arriva a coinvolgere le strutture nervose peripancreatiche oppure, più semplicemente, può dipendere da una ritenzione, da un blocco del dotto pancreatico e dalla distensione dei dotti pancreatici che determinano la comparsa di dolore per aumento della pressione a livello dei dotti pancreatici.
- **Nei casi di pancreatite da ritenzione è tipica la comparsa del dolore dopo i pasti, quando aumenta lo stimolo alla produzione di succo pancreatico. Il dolore posteriore caratteristico dei tumori del corpo-coda, molto più intenso e costante, non ha relazioni con i pasti, in alcuni momenti può essere parossistico e si può accentuare in posizione supina; si può ridurre in decubito laterale destro con le gambe flesse.**

**Nb:** Un'altra differenza fondamentale tra i due tipi di tumore è che generalmente alla diagnosi, **il volume dei tumori del corpo-coda è superiore a quello dei tumori della testa: un tumore di 2 cm della testa pancreatica, che infiltra velocemente la via biliare dando ittero, consente di arrivare alla diagnosi più precocemente rispetto ad un tumore del corpo-coda, che non infiltra la via biliare e non dà nessun segno se non quello drammatico della comparsa del dolore**

→ **entorragia:** dovuta all'invasione intestinale e alla sua ulcerazione

## SEGNI

- **Massa palpabile in epigastrio od in ipocondrio dx:** lo stadio è sicuramente molto avanzato. Vi può essere **compressione estrinseca del piloro** e sua successiva infiltrazione
- **Segno di Courvoisier-Terrier positivo nei tumori della testa del pancreas:** colecisti visibile e palpabile (soprattutto nei pazienti magri) perché molto dilatata a causa di una **stenosi** che interessa il **segmento intrapancreatico** della via biliare, a valle della confluenza del cistico con la via biliare. Nell'ittero ostruttivo la colecisti si dilata ed è piena di bile (come nel caso dell'idrope della colecisti non c'è febbre né dolore, ma solo una distensione notevole). Nel caso di un tumore della convergenza biliare, il segno di Courvoisier-Terrier è assente, perché il dotto cistico è a valle della stenosi, quindi non è ostruito.
- **Epatomegalia:** molto spesso secondaria alla stasi biliare.

- ➔ **Tromboflebite migrante:** La sua comparsa è un segno abbastanza tipico e premonitore; molti pazienti vengono osservati all'inizio dell'iter diagnostico per problemi vascolari perché presentano da qualche mese delle stranissime tromboflebiti prima in un arto e poi in un altro senza un' eziologia concreta e reale. La presenza di queste tromboflebiti è attribuibile alla produzione da parte del tumore e dei residui necrotici di fattori aggreganti
- ➔ **Varici esofagee:** dovute all' HT portale conseguente all'invasione della vena porta

### ESAMI DI LABORATORIO

- **Indici di colestasi** sono:
  - $\gamma$ GT
  - **fosfatasi alcalina:** insieme alle precedenti sono gli indici che si elevano prima
  - **transaminasi:** se c'è un innalzamento delle transaminasi dimostra che esiste una **componente citolitica** ma non è preponderante
  - **bilirubina:** tende ad elevarsi ed è il parametro che si utilizza per valutare l'andamento della patologia.
- **I markers neoplastici**
  - **non sono significativi** per una **diagnosi precoce**,
  - **non possono essere utilizzati** come **test di screening**.
  - sono **più utili dopo l'intervento chirurgico**, perché rispecchiano l'evoluzione del tumore e tendono ad elevarsi nel caso di una recidiva
  - Il più specifico è il **CA 19-9**, ma è possibile avere dei **falsi positivi** in caso di **epatiti, colangite sclerosante**, altre **neoplasie gastrointestinali, ittero**.

### ITER DIAGNOSTICO

Ricalca esattamente quello dell'ittero ostruttivo:

- **esame di primo livello** è l' **ecografia**: verificiamo se è presente una dilatazione delle vie biliari
- **esame fondamentale per la stadiazione: TC a strato sottile (5mm)**. Quando si fa una TC:
  - si può capire se il tumore del pancreas è asportabile oppure no (si valuta se c'è un coinvolgimento dei vasi mesenterici: l'infiltrazione dell'arteria rappresenta un criterio di inoperabilità, mentre l'interessamento della vena non è discriminante)
  - orientamento del tumore (anche questo può costituire un criterio di inoperabilità).
  - si osserva il contenuto della cavità addominale
  - si può studiare il fegato (presenza di eventuali metastasi)
- **Non è utile nella dd tra tumore e pancreatite, né tra neoplasie benigne e maligne.**
- **Dopo mdc la neoplasia appare ipodensa nei confronti del parenchima circostante.** Il mdc evidenzia:
  - eventuali disomogeneità dovute a necrosi del tessuto tumorale
  - pervietà delle strutture vascolari (i.p. l'eventuale trombosi della vena mesenterica o della vena porta)
  - rapporti che intercorrono con la lesione neoplastica.

### Colangio RM WIRSUNGRAFIA e CPRE

- valutano l'interessamento delle vie biliari e dei dotti pancreatici.
- Il **segno del doppio dotto** si può ricavare sia con la CPRE che con la colangiografia-RM. Dal duodenoscopio a visione laterale parte un cateterino che entra nella papilla e inietta il liquido di contrasto; si evidenziano, così, sia le vie biliari che il Wirsung, ma ad un certo livello, in entrambi i dotti, la risalita del mezzo di contrasto si ferma: l'ostruzione è provocata dal tumore, che a sua volta determina la dilatazione dei dotti a monte della stenosi.
- Il **calibro di una via biliare normale in un soggetto di 60 anni è di 5-6mm, il calibro è considerato patologico quando >0.8mm**, ma occhio perché se il paziente è colecistectomizzato un diametro di 0.8 è normale.
- La colangiografia diretta è caduta un po' in disuso da quando abbiamo a disposizione la colangiografia in risonanza ed la Wirsung-grafia in risonanza, però una colangiografia retrograda endoscopica è ancora oggi importante per il suo **aspetto operativo**: durante l'endoscopia si possono inserire degli strumenti che consentono di fare un **brushing della stenosi e prelevare dei campioni** di cellule che allo studio citologico possono confermare la diagnosi di tumore del pancreas.
- Se la stenosi è abbastanza bassa, si può inserire all'interno la pinza da biopsia e si possono raccogliere dei campioni del tessuto tumorale che spesso arriva ad infiltrare la papilla o la parete del duodeno provocando un'ulcerazione ben visibile all'endoscopia.
- **Nei casi di inoperabilità il problema principale diventa dell'ittero:** per la sua risoluzione si può procedere al **posizionamento di uno stent** all'interno della via biliare.
- **L' ittero rappresenta un rischio per l'intervento chirurgico e per questo motivo in un paziente operabile ma che presenta valori di bilirubina >10mm/dL, si procede al posizionamento di uno stent in sede pre-operatoria.**
- **Il valore della CPRE in questi casi è notevole**, perché permette già nel corso del primo esame di posizionare un tubicino all'interno della stenosi biliare e di ripristinare immediatamente il corso biliare, facendo così ripartire il motore epatico, rimasto completamente bloccato dalla stenosi tumorale.

### PET

- Ha un'accuratezza del 93% nel discriminare forme maligne da quelle benigne (falsi positivi in lesioni con elevato metabolismo del glucosio)
- Pareri discordanti sul ruolo della PET nell' identificare metastasi linfonodali ed epatiche.

### ECO-ENDOSCOPIA

- Le stesse informazioni che si ricavano dalla tc possono essere fornite dall'eco-endoscopia che però ha una maggiore sensibilità per le lesioni piccole
- è un esame, tuttavia, che viene praticato raramente perché:
  - è un esame tecnicamente complesso
  - non facilmente riproducibile
  - molto operatore-dipendente.
- L'eco-endoscopia:
  - è accurata anche per **lesioni di piccole dimensioni**
  - consente di valutare l'**interessamento vascolare**
  - fornisce informazioni su eventuali **alterazioni linfonodali**: consente di eseguire dei prelievi mirati sulle strutture linfonodali circostanti la lesione o, in caso di lesioni cistiche del pancreas, permette di prelevare il liquido e di fare una diagnosi citologica e chimica del contenuto delle cisti, utile per orientare la diagnosi definitiva.

### STADIAZIONE

- La stadiazione è uguale a quella di tutti gli altri tumori solidi, fondata cioè sul sistema TNM
  - Come in tutti i sistemi di valutazione, ha come fine ultimo un inquadramento clinico/chirurgico ("resecabilità") della lesione. Spesso infatti l'approccio chirurgico è l'unica vera strada percorribile.
  - Il TNM ha però importanti limiti per un carcinoma come quello pancreatico. La prognosi e la sopravvivenza sono strettamente correlati ad alcune caratteristiche del tumore stesso; il tumore infatti si può presentare:
    - resecabile: tumore asportabile chirurgicamente. Il 10-15% dei tumori pancreatici sono diagnosticati a tale stadio
    - localmente avanzato: (T4) ancora confinato nell'area intorno al pancreas, ma non chirurgicamente resecabile, perché esteso ad arterie e vene. Sono il 35-40% dei Ca. diagnosticati
    - metastatico: (40-45%) esteso anche dietro l'area pancreatica; coinvolge organi limitrofi, quali fegato, oppure aree distanti dell'addome. È chiaro che nel momento in cui troviamo metastasi ci troviamo di fronte a una malattia sistemica. **Il numero di metastasi influenza la prognosi** (1 metastasi è una cosa, 10 sono un'altra cosa...)
- Se i linfonodi infiltrati sono pochi si fa terapia precauzionale (neoadiuvante) → tendenzialmente una terapia loco regionale<sup>6</sup>.

### VALUTAZIONE DELLA CURABILITA' E RESECABILITA'

- Nel tumore del pancreas, come in molte altre neoplasie gastro-intestinali, **la presenza di un coinvolgimento peritoneale rappresenta un criterio assoluto di inoperabilità**: esserne a conoscenza nelle fasi iniziali è molto utile, perché cambia completamente la strategia terapeutica ed il comportamento clinico.
- Ad oggi non possediamo degli esami non invasivi che consentono di diagnosticare un coinvolgimento peritoneale da parte di un tumore del pancreas: tutte le metodiche diagnostiche, anche le più sofisticate (sia TC che RM) hanno un limite di risoluzione che riguarda essenzialmente le lesioni di piccole dimensioni a carico del peritoneo: la microcarcinosi peritoneale infatti non viene rilevata né alla TC né alla RM.
- La tc riesce a cogliere solo i noduli di macrocarcinomatosi peritoneale di 5-6mm
- Per questi limiti delle metodiche non invasive, in molti centri di chirurgia pancreatica viene proposta una laparoscopia prima dell'intervento: una volta valutati tutti i criteri di operabilità, il primo intervento chirurgico non è la laparotomia ma la laparoscopia, che comprende l'esplorazione di tutta la cavità addominale e della retrocavità.
- la microcarcinosi peritoneale spesso ha origine nella retrocavità, per cui va creato un foro di accesso per la laparoscopia attraverso il grande omento per indagare tutti i recessi della retrocavità.
- La laparoscopia è sicuramente efficace nella valutazione della curabilità. Inoltre in questi centri, dove è altamente standardizzato l'impiego di questa procedura, nel corso della laparoscopia, prima di procedere alla laparotomia, si esegue una ecografia intraoperatoria più accurata per la ricerca di piccole lesioni metastatiche epatiche
- Il tumore del pancreas richiede spesso un trattamento palliativo perché la resecabilità, ovvero la nostra capacità di portar via il tumore del pancreas in maniera completa e radicale non è ancora molto soddisfacente: se si prendono in considerazione i dati in letteratura questi variano dal 10% al 40% (dato globale di resecabilità del tumore del pancreas è del 20%).
- I numeri sono apparentemente discrepanti perché le casistiche di osservazione possono essere diverse: nel caso di un centro ad **alta specializzazione endoscopica** ci saranno un gran numero di pazienti con tumore del pancreas in stato avanzato e solo una piccola parte di questi pazienti, una volta curato l'ittero, potranno essere indirizzati alla chirurgia; al contrario in un centro ad **alta specializzazione chirurgica**, dove vengono eseguiti interventi resettivi del pancreas, la maggior parte dei pazienti saranno operabili.
- In realtà, nella media delle situazioni, **soltanto in 2 casi su 10 si riesce ad eseguire un intervento chirurgico in presenza di un tumore pancreatico**: la gran parte dei casi non può essere operata e deve essere curata con trattamenti palliativi per alleviare i due grandi problemi provocati dal tumore stesso, che sono l'ittero e la stenosi duodenale.
- **Se il paziente è operabile si esegue l'intervento di duodeno-cefalo-pancresectomia**, che prevede l'asportazione di tutto il duodeno, della testa pancreatica, del segmento della via biliare compreso in questo blocco ed in alcuni casi anche dell'antro gastrico. Viene inoltre confezionata un'anastomosi tra il pancreas, un'ansa digiunale, le vie biliari e lo stomaco.
- La sopravvivenza è bassissima anche per gli interventi chirurgici radicali e già a 18 mesi assistiamo ad un crollo della sopravvivenza.

<sup>6</sup> : Dobbiamo sempre ricordare che esistono 2 "campi d'azione":

- Terapie Locoregionali (Radioterapia, Chirurgia - hanno un target localizzato)
- Terapia Sistemica (Chemioterapia, farmaci biologici – diffondono in tutto l'organismo)

**AMPULLOMA****Tumore proprio dell' ampolla di Vater**

- Il quadro clinico dell'ampulloma è abbastanza caratteristico
- si presenta con un **ittero ostruttivo** classico. Un **approccio terapeutico** utile **potrebbe essere il posizionamento di stent** per garantire il flusso biliare ostacolato dalla stenosi provocata dal tumore.

**DIAGNOSTICA**

- da una qualsiasi colangiografia si vede una grossa papilla ed una dilatazione regolare, simmetrica, senza stenosi (non c'è il segno del doppio dotto) di entrambi i dotti.
- Il quadro colangiografico in **CPRE** o in **colangiogramma** è caratterizzato da un'omogenea e diffusa **dilatazione sia della via biliare che del dotto di Wirsung**.
- Se l'ampulloma si presenta come una **formazione vegetante** o **ulcerata** a livello della papilla di Vater, la **diagnosi endoscopica** è veramente **semplice**, ma in realtà queste **presentazioni** del tumore **non sono molto frequenti**, anche perché rappresentano uno **stadio molto avanzato** della patologia.
- La presentazione che invece si deve diagnosticare precocemente è la **forma sottomucosa: il tumore della papilla inizialmente non coinvolge il duodeno, ma interessa la papilla al di sotto della mucosa (le biopsie in questa fase sono negative)**.
- Quando si osserva una papilla di aspetto anomalo, che può essere aumentata di volume sia per un'infezione che per un tumore che cresce all'interno, **la prima procedura da applicare è una sfinterotomia endoscopica**, in modo da sezionare la papilla, aprirla e poter fare delle biopsie all'interno della papilla stessa.

**N.B. Le prime biopsie non hanno grande significatività, perché la stessa sfinterotomia può provocare alterazioni morfologiche papillari dovute all'uso della corrente elettrica ed al taglio:** biopsie negative non escludono comunque la diagnosi di tumore, quindi, in caso di sospetto si prescrive al paziente un altro esame endoscopico a distanza di un mese.

**A DISTANZA DI UN MESE**

- se l'alterazione morfologica della papilla era **di natura infiammatoria**, la **papilla** presenterà una **morfologia** pressoché **normale** (con la sfinterotomia l'infiammazione è passata) e pur avendo un reperto morfologico di regressione, **si eseguono ugualmente delle biopsie che confermeranno la normalità istologica della papilla; nel caso in cui non fossimo ancora convinti, si fa nuovamente l'esame a distanza di un altro mese.**
- In alcuni casi, quando si riesce ad individuare un tumore di dimensioni millimetriche, la sopravvivenza a 5 anni è anche dell'80%.

**COLANGIOCARCINOMA**

Si tratta della neoplasia maligna che origina dai colangiociti. Può insorgere lungo tutto l'albero biliare; si distinguono pertanto due forme, quella intraepatica e quella extraepatica.

**EPIDEMIOLOGIA**

- è meno frequente vs. tumori del pancreas.
- **bassa incidenza**
- **età media di insorgenza: 65 anni**
- **leggera predisposizione per il sesso maschile**

**EZILOGIA E ASSOCIAZIONI**

- **Stasi biliare:** sembra essere il fattore maggiormente predisponente
- **calcolosi biliare**
- **colangite sclerosante primitiva (csp):** una % compresa tra 8 e 40 dei pz affetti da csp sviluppa un colangiocarcinoma
- **fibrosi epatica congenita**
- **RCU**
- **infez. Parassitarie:** in particolare di *Clonorchis sinensis*; questa è molto diffusa nelle zone asiatiche, dove, peraltro vi è la più alta incidenza di colangiocarcinoma)
- **cisti biliari congenite**
- **anomalie della giunzione bilio-pancreatica**
- **thorotrast**
- **farmaci:** contraccettivi orali, metildopa, isoniazide

**ASPETTI ISTOLOGICI**

- Il più frequente è rappresentato dall'**adenocarcinoma** a cui corrispondono i tre seguenti quadri macroscopici:
  1. **FORMA NODULARE**
  2. **FORMA DIFFUSA:** insieme alla forma precedente sono caratterizzate da abbondante stroma fibroso; per questo motivo hanno una **tendenza stenotomica**. Inoltre entrambe sono più frequenti nella **zona ilare**
  3. **FORMA PAPPILLARE:**
    - prevale nelle **zone più distali**
    - ha un comportamento **meno invasivo**
    - **prognosi migliore** rispetto alle forme precedenti
- le altre forme che differiscono dall'**adenocarcinoma** rappresentano solo il 5%

**TUMORI DI KLATSKIN def.**

Colangiocarcinomi, generalmente sclerosanti, con crescita lenta e insidiosa, che coinvolgono la convergenza ilare dei dotti biliari

In base all' aspetto istologico delle stenosi ilari possiamo distinguerle in quattro categorie, secondo la classificazione di Bismuth

- I. Tipo: il tumore non coinvolge la confluenza biliare primaria (fra dotto epatico dx e snx)
- II. Tipo: il tumore invade la confluenza primaria separando i due emisistemi biliari intraepatici di dx e di snx
- III. Tipo A e Tipo B: il tumore coinvolge la confluenza biliare secondaria dx ( tipo a ) o la snx ( tipo b )
- IV. Tipo: il tumore coinvolge entrambe le confluenze biliari secondarie

#### MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Sono generalmente tardive e includono
  - ittero ingravescente
  - prurito
  - dolore ai quadranti addominali superiori
  - febbre
  - calo ponderale
  - nausea
  - vomito
  - anemia
- Solo eccezionalmente è possibile palpare il tumore in ipoc dx
- Se il colangiocarcinoma è distale, almeno a valle dello sbocco del dotto cistico, la colecisti si dilata e diviene palpabile ( Courvoisier – Terrier positivo )

#### ESAMI DI LABORATORIO

- Iperbilirubinemia prevalentemente diretta
- fosfatasi alk
- gamma gt
- transaminasi
- riduzione del tempo di protrombina: nelle fasi avanzate
- ipoalbuminemia: come precedente
- CA 19-9: marcatore tumorale più coinvolto

**NB: SE ABBIAMO AUMENTO DI INDICI DI COLESTASI SENZA ITTERO, CI TROVIAMO DI FRONTE AD UN' OSTRUZIONE PARZIALE DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE O AL COINVOLGIMENTO DI UN SOLO DOTTO BILIARE**

#### INDAGINI STRUMENTALI

##### 1. ECOGRAFIA

- Rappresenta il più importante test diagnostico per la valutazione iniziale del paziente
- Permette di vedere la dilatazione del sist. Biliare intrapancreatico in assenza di calcoli e di dilatazione del sistema duttale distale --> indicativo di stenosi ilare!!

##### 2. TAC E COLANGIO-RMN

Permettono

- una migliore definizione della lesione
- una migliore stadiazione delle metastasi linfonodali e a distanza
- una migliore definizione dei rapporti con le strutture vascolari

##### 3. COLANGIOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCOPICA

- sensibilità accuratissima nell'individuazione anche delle lesioni più piccole
- permette uno studio morfologico dell' ilo accuratissimo
- tuttavia per la sua pericolosità e per via delle sue possibili complicanze, il suo impiego per fini diagnostici è decisamente limitato
- la colangiografia percutanea ha decisamente gli stessi vantaggi di una normale cpre ma è notevolmente più invasiva

##### 4. ECOENDOSCOPIA

- metodica molto sensibile nell'individuazione di neoplasie, ma soprattutto nella stadiazione
- valuta l'estensione delle lesioni
- con l'uso di microsonde intraduttali transpapillari si può studiare estensione duttale.
- La diagnosi istologica si fa con un *brushing o biopsie endoscopiche*: tuttavia difficilmente si riesce a effettuare preoperatoriamente data la natura paucicellulare di questi tumori

#### TRATTAMENTO

Le due forme più frequenti di colangiocarcinoma sono:

- quella che interessa la parte di **via biliare intrapancreatica**: il trattamento è identico a quello dei tumori della testa del pancreas;
- quella che interessa la convergenza biliare: si deve considerare l'entità del coinvolgimento della convergenza biliare.

L'interessamento da parte del tumore della convergenza può essere tale da condizionare il comportamento clinico:

- se la **convergenza biliare è conservata**: si riesce ad asportare completamente tutto il tumore ed a mantenere una comunicazione diretta che preserva entrambi i lobi epatici;

- **se la convergenza biliare è interrotta:** la situazione è più complessa ed in alcuni casi è necessario sacrificare una parte del fegato, soprattutto quando il tumore risale nella parte sinistra (è necessario resecare la parte sinistra del fegato, la via biliare ed utilizzare per la funzione residua solo il lobo di destra);

nei casi di coinvolgimento diffuso della convergenza biliare principale e delle secondarie molto spesso ci si trova in una condizione di inoperabilità totale.

- **L'intervento è in genere chirurgico resettivo**
  - solo il 30 % dei pzt è candidabile a questo intervento in centri altamente specializzati. Questo avviene perché:
    - vi è un interessamento dei grossi vasi
    - oppure un coinvolgimento troppo esteso dei dotti biliari
  - se un pzt **nn** viene trattato ha una **prognosi pessima**
    - **sopravvivenza a 1 anno: 50 %**
    - **sopravvivenza a 3 anni: 10 %**
  - se il paziente viene trattato la prognosi, in termini di sopravvivenza migliora molto:
    - **sopravvivenza a 1 anno: 61-76 %**
    - **sopravvivenza a 3 anni: 21- 28 %**
- **interventi palliativi**
  - possono essere eseguiti chirurgicamente o tramite cpre
  - cpre
    - il trattamento palliativo più adottato tramite questa metodica è generalmente mediante il posizionamento di endoprotesi di plastica o metalliche auto espandibili.
    - I risultati della palliazione endoscopica sono eccellenti nel caso di stenosi ilari di tipo 1 e 2
    - Più difficile è il trattamento del tipo 3 che cmq assicura buoni risultati in centri specializzati
    - Se vi è l'ostruzione completa delle convergenze biliari secondarie di dx e di snx molto spesso il trattamento endoscopico non è efficace
  - Il trattamento percutaneo, rischioso per eventuali emorragie e perdite biliari maggiori rispetto al trattamento endoscopico, consente in questi casi un miglior approccio alle vie biliari e il drenaggio della bile all'interno del tubo digerente o all'esterno
- **il trattamento radiochemioterapico**
  - è inefficace in termini di sopravvivenza
  - la radioterapia da sola o in combinazione con il fluorouracile può migliorare il dolore e la stasi biliare
  - la brachiradioterapia ( apposizione perendoscopica di fili di iridio dentro i dotti biliari ) sembra dare buoni risultati in termine di palliazione dell'ittero.

## TUMORE DELLA COLECISTI

### EPIDEMIOLOGIA

- E' il tumore più frequente delle vie biliari
- Rappresentano per incidenza la quinta neoplasia maligna dell'apparato digerente dopo
  1. colon
  2. pancreas
  3. stomaco
  4. esofago
- Più frequente dopo i 60 anni
- Netta prevalenza del sesso femminile

### EZIOLOGIA ED ASSOCIAZIONI

#### fattori di rischio

1. **litiasi biliare:** in circa il 70-90% dei casi di cancro della colecisti coesiste la presenza di calcoli
2. **colecistite cronica**
3. **colecisti a porcellana:** esito di colecistiti acute con deposito di sali di calcio nel contesto della parete
4. **anomalie della giunzione biliopancreatica**
5. **cisti biliari congenite**
6. **polipi della colecisti**
7. **infezione cronica da *Salmonella Typhi***
8. **obesità**
9. **assunzione di estrogeni**
10. **esposizione a carcinogeni industriali ( metilcolantrene e nitrosamine )**

### ANATOMIA PATOLOGICA

Macroscopicamente il tumore può presentarsi in:

1. **forma polipoide o papillare:**
  - massa vegetante aggettante nel lume ma che contemporaneamente infiltra la parete
  - cresce lentamente all'interno del lume fino ad occuparlo totalmente
  - bassa incidenza di metastasi linfonodali

## 2. forma infiltrante o scirrosa:

- prognosi peggiore perchè tendono a infiltrare precocemente la parete, dando molte metastasi linfonodali
- si presenta come un ispessimento della parete spesso ulcerata
- Frequente è l'infiltrazione dell'ilo epatico con ittero colestatico
- possibile l'invasione diretta di duodeno, stomaco, colon

Microscopicamente in oltre il 90% dei casi si tratta di adenocarcinomi ben differenziati  
CLINICA

- **Sintomi vaghi e aspecifici**
- **Inizialmente** simili a quelli della colelitiasi:
  - disturbi dispeptici
  - dolore ipocondrio dx
- **Successivamente**
  - dolore diventa costante
  - ittero**: è un segno prognostico infausto perchè indica una progressione della malattia al di là della colecisti con coinvolgimento dei dotti biliari extraepatici.
  - calo ponderale

### ESAMI DI LABORATORIO

- **INDICI DI COLESTASI ELEVATI**: se vi è coinvolgimento della via biliare principale
- **MARCATORI TUMORALI**: includono
  - CEA
  - CA 19-9
  - alfa-feto proteina

### INDAGINI STRUMENTALI

- **ECO**
- **TC**
- **RMN**
- **COLANGIO RMN: utili per valutare casi di ittero**

La diagnosi precoce di questa patologia è assai difficile

Solo nel caso di forme polipoidi si può sospettare un carcinoma della colecisti in fase precocemente

Il semplice ispessimento parietale può essere facilmente confuso con una colecistite

### TRATTAMENTO

- **UNICA TERAPIA: RESEZIONE CHIRURGICA**
  - L'80% DEI PZT, PERÒ, NN E' RESECABILE IN MANIERA RADICALE
- **TRATTAMENTI PALLIATIVI**
  - Utili in caso di inoperabilità
  - Si eseguono per via endoscopica, può risolvere l'ittero o la colangite mediante il posizionamento di stent biliari
- **RADIOTERAPIA E KEMIOTERAPIA**
  - Si tratta di metodiche utilizzate soprattutto in adiuvante
  - le risposte però sono parziali o scarse

### DATI GLOBALI

**SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI: inferiore al 90%**

**SOPRAVVIVENZA MEDIA: circa 6 mesi**