

CANCERUL GASTRIC LOCAL AVANSAT SAU METASTAZAT – ACTUALITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ȘI DIAGNOSTICE

Florina Pătrașcu¹, Adina Croitoru¹, Iulia Gramaticu¹,
M. Andrei³, Adriana Teiușanu³, M. Diculescu²

1. Compartimentul de Oncologie Medicală,
Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni (ICBDTHF)
2. Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, ICBDTH Fundeni
3. Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, SUU Elias

LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC GASTRIC CANCER – AN EPIDEMIOLOGICAL AND DIAGNOSING UPDATE (ABSTRACT): Gastric cancer represents a major health problem worldwide. It is often diagnosed at an advanced stage, because screening, which would help an early detection is performed only in Japan. Gastric cancer rates may be decreased by reducing smoking and alcohol consumption and by increasing the number of fresh fruits and vegetables eaten. Eradication of *Helicobacter pylori* may also decrease gastric cancer incidence. Seventy-five percent of the patients are diagnosed in unresectable stage. They represent a challenge for clinicians as they have to choose between a strictly supportive approach or to expose patients to the side-effects of a potentially ineffective treatment. The treatment of advanced gastric cancer is essentially palliative.

KEY WORDS: ADVANCED GASTRIC CANCER, DIAGNOSIS, PROGNOSIS.

Correspondență: Prof. dr. Mircea Diculescu, Clinica de Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic de Boli Digestive și Transplant Hepatic Fundeni (ICBDTHF), Soseaua *Fundeni* 258, Sector 2 022328, Bucuresti, Romania*.

GENERALITĂȚI

Cancerul gastric (CG) constituie a doua cauză de mortalitate prin cancer în întreaga lume, cu toate că incidența globală este în scădere.

Prevalența și mortalitatea CG (particular a localizărilor distale) a scăzut semnificativ în toate regiunile geografice și la toate vârstele, cu 2% până la 7% pe an, crescând în schimb numărul pacienților cu adenocarcinom localizat la nivelul joncțiunii esogastrice și în porțiunea inițială gastrică, începând cu jumătatea anilor 1980.

Declinul incidenței a fost dramatic în SUA, unde a devenit a 14-a cauză de deces prin cancer, fiind estimate anual 21.900 noi cazuri și 13.500 de decese/an [1].

Incidența CG în Uniunea Europeană este actualmente de 18,9 cazuri/100.000 locuitori/an, cu rate de 1,5 ori mai crescute la sexul masculin și cu vârful de incidență în decada a șaptea de viață.

Mortalitatea este de 14,7 cazuri/100.000 locuitori/an. În Japonia, Europa de Est și America de Sud (în special Chile și Costa Rica), incidența CG este epidemică. În Japonia, incidența CG este maximă (100 cazuri/100.000 locuitori/an) și reprezintă prima cauză de deces prin cancer.

* received date: 05.12.2010

accepted date: 05.02.2011

La nivel mondial, CG reprezintă aprox. 930.000 de cazuri noi și determină mai mult de 700.000 de decese. Vârsta medie la diagnostic este de 71 ani în SUA și o decadă mai devreme în Japonia [2].

Supraviețuirea CG local avansat/metastazat la 5 ani în SUA și în țările vest europene este între 5-15%, explicația fiind multifactorială. Chiar la pacienții diagnosticați în stadii incipiente, rata supraviețuirii la 5 ani este de 50%.

Cauzele ce determină apariția acestui tip de cancer includ factori genetici și factori din mediu. Din punct de vedere genetic sunt descrise: mutația genică p53, pierderea heterozigoției LOH a locusului APC, deleția sau supresia genei FHIT etc. Factorii din mediu includ: dieta bogată în sare, nitrații, produsele afumate, fumatul, infecția cu H.pylori și virusul Epstein Barr (EBV), obezitatea, consumul cronic de băuturi alcoolice, intervențiile chirurgicale gastrice anterioare [3].

Screening-ul pentru cancerul gastric în general nu este recomandat de rutină în țările vestice, această localizare de cancer nereușind să întrunească condițiile biologice și de istorie naturală pentru screening. Singurele zone în care se utilizează sunt zonele cu incidență crescută.

Screening-ul în masă a fost utilizat în Japonia începând cu anul 1960, lucru care probabil a contribuit la îmbunătățirea pe termen lung a supraviețuirii comparativ cu țările vestice, deși diferențele în biologie pot juca un anumit rol [4].

DIAGNOSTIC CLINIC

Se știe că majoritatea pacienților cu cancer gastric sunt diagnosticați în stadii avansate, acest lucru datorându-se simptomelor nespecifice de tip astenie, durere minimă sub formă de jenă/disconfort abdominal, scădere în greutate, anorexie.

Cancerul gastric precoce este asimptomatic în 80% din cazuri [5]. Când simptomele apar, ele tind să mimeze ulcerul peptic.

Cancerul gastric avansat este însoțit de scădere ponderală, dureri abdominale, greață, vărsături, sațietate precoce, disfagie, melenă, obstrucție pilorică.

În funcție de localizarea tumorii primare se pot întâlni: disfagie (CG cardial), vărsături și eructații (CG antral), sațietate precoce (linita plastică).

Hematemeza este prezentă la 10-15% din pacienți. Implantele peritoneale în pelvis pot fi palpate la examinarea rectală (semnul Blumer), extensia bolii la nivelul ficatului poate fi evidențiată clinic prin hepatomegalie tumorală, metastazele ganglionare supraclaviculare (semnul Virchow-Troiser) sau axilare stângi (semnul Iris), nodulii subcutanați periombilicali (semnul Sister Mary-Joseph), semn de invazie tumorală de-a lungul ligamentului falciform.

Ascita și icterul sunt semne de boală avansată.

Există, de asemenea, o serie de sindroame paraneoplazice ce pot însoți cancerul gastric, dintre acestea cele mai importante fiind: achantosis nigricans (55%), polimiozita, dermatomiozita, eritem circinat, pemfigoid, demența, ataxia cerebeloasă, tromboza venoasă idiopatică, sindromul Cushing ectopic sau sindromul carcinoid, semnul Lesser-Trelat.

Uneori cancerul gastric poate debuta printr-o complicație precum ocluzie intestinală prin tumoră primară sau metastaze peritoneale, fistulă gastrocolică, respectiv perforație gastrică.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR ȘI EXPLORĂRI IMAGISTICE

În fața unui pacient care prezintă simptomatologia de mai sus, trebuie să suspiciionăm prezența unui proces proliferativ gastric.

Există o serie de investigații de laborator [6,7] și imagistice [8] care ne pot conduce la un diagnostic corect și totodată rapid:

1. Hemograma (anemie hipocromă microcitară, hiposideremică/anemie Biermer).

2. Markerii tumorali: antigenul carcinoembrionar (ACE) care crește la 40-50% din pacienții cu cancer gastric și care este însă util în urmărire și nu în screening. AFP și CA19-9 sunt crescute la 30% din acești pacienți.

3. Radiografia abdominală cu substanță de contrast - este o metodă neinvazivă, dar care are dezavantajul de a nu facilita biopsia. Poate evidenția: pierderea mobilității peretelui gastric, defecte de umplere, alterări ale mucoasei cu imagine de ulcerare sau zonă extinsă de rigiditate a peretelui gastric.

4. Gastrofibroscopia: prezintă avantajul recoltării de biopsii multiple în vederea unui diagnostic rapid și corect. Tumorile submucoase infiltrative sau extensia extramurală la nivelul nervilor vagi pot fi detectate prin alterări funcționale, cum ar fi peristaltismul anormal, scăderea distensibilității pereților gastrici, tulburarea funcției pilorice.

5. Tomografia computerizată de torace, abdomen și pelvis permite aprecierea extensiei tumorii primare, implicării ganglionilor limfatici tumorali regionali, precum și existența metastazelor la distanță.

6. Ecografia endoscopică (EUS) reprezintă o modalitate de stadializare complementară examenului CT, mai ales pentru aprecierea extensiei în profunzime a tumorii primare, dar și pentru statusul ganglionilor limfatici regionali, perigastrici.

7. Videocapsula - deși este utilizată în special pentru patologia intestinului subțire, a fost aprobată de FDA pentru utilizarea clinică încă din 2001. Realizează 2 fotografii/secundă și s-a dovedit a fi sigură și eficientă.

8. Scintigrafia osoasă se realizează pentru depistarea metastazelor osoase la pacienții cu dureri osoase sau cu valori crescute ale fosfatazei alcaline.

9. Laparoscopia are rolul de a identifica metastazele mici, viscerale sau peritoneale pe care examenul CT nu le-a vizualizat. Trebuie efectuată înainte de terapia locoregională cu intenție curativă sau chimioradioterapia preoperatorie.

10. Laparotomia exploratoare - determină extensia bolii, fiind superioară examenului CT.

11. PET scan-ul poate fi utilizat pentru aprecierea extensiei bolii /răspunsului la tratamentul neoadjuvant, ceea ce se corelează cu o supraviețuire mai bună.

STADIALIZARE

Începând cu 2010 a intrat în uz cea de a 7-a stadializare **TNM a International Union Against Cancer (UICC)** a cancerului gastric care este prezentată în tabel 1.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Se face cu o serie de afecțiuni printre care: ulcerul gastric, gastrita cronică (atrofică/hipertrofică), tumori benigne: polipi, leiomiome, tumori maligne: leiomiiosarcomul, leiomioblastomul. Metastazele gastrice provenite de la neoplasme pancreatice, colecistice, colonice sau cutanate (melanom), deși rare, pot fi prezente.

În toate aceste situații enumerate, examenul bioptic tranșează diagnosticul.

PROGNOSTICUL CANCERULUI GASTRIC

În ciuda eforturilor constante de diagnostic și tratament, supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu cancer gastric local avansat/metastazat este redusă (5-15%). Doar 20% dintre pacienți se prezintă cu boală rezecabilă, iar dintre aceștia 80% prezintă risc de recidivă locoregională sau la distanță, chiar după rezecția curativă.

Tabel 1
A 7-a stadializare TNM (2010) UICC a cancerului gastric

T: tumora primară	N: ganglionii limfatici regionali	M: metastaze la distanță
T: tumora primară Tis: Carcinom in situ T1: Tumora invadează lamina propria/ submucoasa T1a: tumora a invadat lamina propria sau musculara mucoasei. T1b: tumora a invadat submucoasa. T2: Tumora invadează musculara proprie T3: Tumora invadează toate straturile gastrice dar nu a pătruns în mucoasa peritoneală sau seroasă T4: Tumora penetrează seroasa și invadează structurile adiacente. T4a: tumora a invadat seroasa. T4b: tumora a invadat organele din jur.	N0: Fără metastaze ganglionare locale N1: Metastaze în 1-2 limfonoduli regionali N2: Metastaze în 3-6 limfonoduli regionali N3a: Metastaze în 7-15 limfonoduli regionali N3b: Metastaze în mai mult de 16 limfonoduli regionali	M0: Fără metastaze la distanță M1: Prezența de metastaze la distanță
	Stadiul 0 TisN0M0 Stadiul IA T1N0M0 Stadiul IB T1N1M0, T2N0M0 Stadiul II A T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0 Stadiul IIB T1N3M0, T2N2M0, T3N1M0, T4N0M0 Stadiul IIIA T3N2M0, T2N3M0, T4aN1M0 Stadiul IIIB T4aN2M0, T3N3M0, T4bN0-1M0 Stadiul IV oriceT orice N M1	

Una dintre problemele importante de prognostic rămâne limfadenectomia regională și extensia acesteia, esențial fiind totuși diagnosticul precoce al bolii.

Factorii asociați cu prognosticul nefavorabil sunt:

- vârsta avansată
- localizarea proximală
- pierderea ponderală >10%
- aspectul de linită plastică
- gradul scăzut de diferențiere
- invazia a mai mult de 4 ganglioni limfatici
- aneuploidia.

Dintre acești factori de prognostic menționați, analiza multifactorială a studiilor publicate a relevat faptul că infiltrarea peretelui gastric și prezența metastazelor ganglionare sunt cei mai semnificativi în ceea ce privesc rezultatele tratamentelor [8].

BIBLIOGRAFIE

1. Cancer.org [Internet] Atlanta: American Cancer Society Inc, [cited 01 dec 2010]. Available from <http://ww2.cancer.org/downloads/STT/500809web.pdf>
2. Anderson W, Camargo C, Fraumeni J, Correa P, Rosenberg P, Rabkin C. Age-Specific Trends in Incidence of Noncardia Gastric Cancer in US Adults. *JAMA*. 2010; 303(17): 1723-1728.

3. Ajani JA. Evolving chemotherapy for advanced gastric cancer. *Oncologist* 2005; 10 (Suppl 3): 49–58.
4. Blanke CD, Citrin D, Schwarz RE. Gastric cancer In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD eds. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 10th ed, Darien CT, CMP Healthcare Media, 2007: p. 342 -386.
5. Abrams AJ, Wang TC. Adenocarcinoma and Other Tumors of the Stomach In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/ Management, 9th ed, Feldman, M, Friedman, LS, Brandt, LJ eds. Philadelphia, WB Saunders, 2010: p. 887-908.
6. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002; 50(Suppl V): v1–v23.
7. Sign. Ac.uk. [Internet] Scottish Intercollegiate Guidelines Network - Management of oesophageal and gastric cancer 2006. [cited 2010] Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/87/index.html>
8. Leung KW, Ng KWE, Sung YJJ. Tumors of the stomach. In Tadataka Yamada editor. *Atlas of Gastroenterology*. 4th Ed. Singapore. Blackwell Publishing, 2009: p. 263-298.