

## ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, ETIOPATOGENICE, CLINICE ȘI DIAGNOSTICE ÎN CANCERUL GASTRIC

MARIUS VINTILĂ<sup>1</sup>, AUREL ANDERCOU<sup>2</sup>, ADRIAN DUSE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, Secția Clinică Chirurgie II

<sup>2</sup>Clinica Chirurgie II, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

### Rezumat

*Neoplasmul gastric este unul dintre cele mai frecvente cancere ale tractului digestiv, responsabil de o mortalitate încă ridicată. Adenocarcinomul gastric reprezintă peste 95% din tumorile maligne ale stomacului, de aceea denumirea generică de cancer gastric se referă - în majoritatea cazurilor - la adenocarcinom. „Gold- standardul” în diagnosticul neoplaziei gastrice și a complicațiilor sale rămâne endoscopia digestivă superioară, asociată cu biopsie și examen histopatologic, atât în ceea ce privește screeningul, cât și pentru depistarea individuală.*

*Adresabilitatea la medic a pacienților cu cancer gastric este în general tardivă (în primul rând datorită simptomatologiei nespecifice, nesistematizate), în România aceștia fiind diagnosticați în majoritatea cazurilor în stadiile III și IV. Evoluția naturală a bolii este variabilă și depinde de tipul histologic, forma și localizarea tumorii în momentul diagnosticului, frecvența și rapiditatea instalării complicațiilor și - mai ales - de severitatea acestora. Complicațiile neoplasmului gastric sunt de o importanță majoră în evoluția bolii, ele constituind frecvent cauza directă a decesului pacientului. Prognosticul maladiei este strâns corelat cu stadiul evolutiv tumoral în momentul diagnosticului, tratamentul chirurgical fiind, deocamdată, singurul în măsură să ofere o îmbunătățire substanțială a supraviețuirii, îndeosebi în stadiile precoce.*

**Cuvinte cheie:** neoplasm gastric, adenocarcinom, endoscopie digestivă superioară, complicații, prognostic.

## EPIDEMIOLOGICAL, ETIOPATHOGENETIC, CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF GASTRIC CANCER

### Abstract

*Gastric neoplasm is one of the most common digestive tract cancers, entailing a high mortality rate. Gastric adenocarcinoma represents over 95% of gastric malignant tumours, therefore the generic term gastric cancer mostly refers to adenocarcinoma. The gold standard in the diagnosis of gastric neoplasm and its complications is upper GI endoscopy associated with biopsy and histological testing, both for the screening and the individual diagnosis.*

*Patients come to the doctor relatively late (mainly due to non-specific and non-systematic symptomatology); in Romania most cases are diagnosed at stages III or IV. The natural evolution of the disease varies according to the histological type, shape and location at the time of diagnosis, as well as the frequency, onset and especially severity of complications. The complications of gastric cancer are of paramount importance in the evolution, as they are often the direct cause of the patient's death. The prognosis of the disease is closely correlated with the tumoral stage at the time of diagnosis, and surgical treatment still remains the only method to improve survival rate, especially in the early stages.*

**Keywords:** gastric neoplasm, adenocarcinoma, upper gastrointestinal endoscopy, complications, prognosis.

Articol intrat la redacție în data de: 15.12.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 21.01.2012

Acceptat în data de: 16.02.2012

Adresa pentru corespondență: mvint2003@yahoo.com

**INTRODUCERE**

Neoplasmul gastric reprezintă unul dintre cele mai frecvente cancere ale tractului digestiv, responsabil de o mortalitate încă ridicată. Este o neoplazie ce continuă să constituie o problemă majoră de sănătate publică, prin frecvență, agresivitate și prin rata scăzută de curabilitate în stadiul simptomatic [1,2,3,4].

Adenocarcinomul gastric reprezintă peste 95% din totalul tumorilor gastrice maligne, de aceea denumirea generică de cancer gastric se referă, în majoritatea cazurilor, la adenocarcinom, alte tipuri de tumori gastrice (ex. limfomul, tumorile stromale, sarcomul, carcinoizidul) fiind foarte rare [5,6,7].

Cancerul gastric este o tumoră epitelială, având originea în epiteliul mucoasei/glandelor gastrice, care apare și se dezvoltă la nivelul pereților stomacului sau în apropierea orificiilor acestuia [1,2,8,9].

**EPIDEMIOLOGIE**

Cancerul gastric este o neoplazie larg răspândită pe tot Globul, a cărui frecvență variază în funcție de zona geografică. În prezent se situează pe locul al IV-lea ca frecvență între cancere și reprezintă a doua cauză de mortalitate prin cancer din lume. Cu toate că incidența globală a cancerului gastric și a complicațiilor sale este în scădere, în unele țări (Japonia, Costa Rica, Malaezia, Islanda și Chile) boala este în continuare frecvent întâlnită. Japonia prezintă cea mai înaltă incidență a acestei afecțiuni (de 8 ori mai mare decât în SUA!), fapt care a condus la dezvoltarea unor programe performante de depistare precoce a cancerului gastric [1,3,8]. Țările dezvoltate prezintă, în general, o incidență mai redusă a bolii, datorată statusului socio-economic ridicat al populației, a unei alimentații mai corecte și a unui stil de viață mai sănătos. În România se diagnostichează anual în jur de 3000 cazuri noi de cancer gastric [10,11,12].

Neoplasmul gastric afectează ambele sexe în mod inegal, raportul bărbați/femei fiind de 2/1.

Grupa de vârstă cea mai frecvent afectată este cea cuprinsă între 50-70 ani, cu un vârf în jurul vârstei de 60 ani și extrem de rar înainte de 30 ani. Diferența de incidență între mediul urban/rural este nesemnificativă, dar este cert mai ridicată la categoriile sociale defavorizate [3,10,11].

Rasa neagră pare a fi mai frecvent afectată de maladie, ultimele statistici sugerând un raport de 60/36 în favoarea populației de culoare. Emigranții păstrează inițial riscurile apariției bolii (asemănător celor din țările de origine), dar la descendenți aceste riscuri se modifică, devenind asemănătoare zonei unde au migrat, ceea ce demonstrează rolul important al factorilor de mediu în apariția și evoluția bolii [3,10,11].

Adresabilitatea la medic a pacienților cu cancer gastric este în general tardivă, aceștia fiind diagnosticați în majoritatea cazurilor în stadiile III și IV de evoluție. Evoluția naturală a bolii se face inexorabil spre exitus, cu o

supraviețuire de scurtă durată, care în majoritatea studiilor nu depășește 6 luni [1,3,10,12].

Mortalitatea prin cancer gastric este în scădere, atât prin diminuarea incidenței, cât și datorită eficienței programelor de screening, a depistării bolii în stadii mai precoce și - implicit - aplicării unui tratament mai complex [3,8,10].

Prognosticul cancerului gastric rămâne sumbru, concordant cu mortalitatea [13,14,15]. Acesta este strâns corelat cu stadiul tumoral în momentul diagnosticului, iar tratamentul chirurgical este singurul capabil să aducă o îmbunătățire substanțială a supraviețuirii, în special în stadiile precoce [15,16,17]. Supraviețuirea relativă la 5 ani în țările vest europene este situată între 9-22%, mai scăzută în țările est-europene și nordice, în timp ce în Japonia ajunge la 80-90%.

În ultima decadă se înregistrează o îmbunătățire a ratei de supraviețuire, datorată creșterii rezecabilității gastrice, urmare a unui diagnostic mai precoce, unui tratament adjuvant mai complex și unei supravegheri mai atente a populației cu risc [13,14,17].

**ETIOLOGIE**

Cauzele apariției cancerului gastric nu sunt încă bine precizate. Fiind vorba despre un cancer al tubului digestiv, dieta a fost factorul de risc cel mai intens studiat. Factorii de risc au fost împărțiți în două categorii: exogeni și endogeni [2,3,5]:

A) Factorii de risc exogeni au fost clasificați în:

a) Factori de dietă - pînă în prezent nu s-a reușit izolarea unui singur aliment/obicei alimentar incriminat în apariția cancerului gastric.

Consumul frecvent de alimente condimentate, afumate (bogate în nitrați și nitriți), sărate din abundență, murate sau conservate a fost corelat cu apariția neoplaziei gastrice. Hidrocarburile aromatice policiclice, nitrații și nitriții se pot transforma în N-nitrozamine (cunoscute drept compuși carcinogeni); sarea favorizează această transformare acționând drept co-carcinogen și fiind corelată cu metaplazia intestinală gastrică [3,4,18]. Alimentele refrigerate au rol protector asupra mucoasei gastrice, de aici incidența relativ scăzută a cancerului gastric în SUA, unde metoda se folosește frecvent. Alți factori alimentari incriminați în apariția cancerului gastric sunt: consumul de apă de fântână (bogată în nitrați), aportul scăzut de legume și fructe proaspete și aportul scăzut de proteine și grăsimi. Legumele și fructele proaspete au un rol protector prin conținutul bogat în vitamina C și beta-caroten [3,5,18]. Consumul crescut de sare, malnutriția și alimentația incorectă conduc la aclorhidrie, gastrită atrofică, metaplazie intestinală și displazie, acestea reprezentând primul pas în apariția cancerului gastric [19,20,21]. Rolul fumatului și consumului de alcool sunt încă insuficient determinate. Studiile de până acum identifică fumatul și alcoolul ca factori de risc pentru cancerul gastric, când se

consumă în concentrații/cantități mari. În mod deosebit alcoolurile falsificate (cu conținut crescut de zinc) au rol cancerigen [18,21,22,23].

b) Factorii de mediu: frecvența crescută a cancerului gastric în anumite regiuni ale Globului sau în zone diferite ale unei țări se poate explica prin expunerea timpurie la acțiunea unor factori carcinogenetici. Aceștia se găsesc în sol (zinc, cupru, radiații), aer sau apă [3,10,18].

c) Factorii socio-economici: este demonstrată incidența crescută a cancerului gastric la grupurile populaționale cu nivel socio-economic și educațional scăzut [3,8,10].

B) Factorii de risc endogeni cei mai importanți ce trebuie reamintiți sunt:

- Sexul - boala apare mai frecvent la bărbați (raportul bărbați/femei este de 2/1);

- Rasa: boala afectează mai frecvent populația de culoare;

- Vârsta: apare mult mai frecvent la vârstnici. Grupa de vârstă preponderent afectată este cea cuprinsă între 50-70 ani, cu un vârf de incidență în jurul vârstei de 60 ani și rarism întâlnit înainte de 30 ani [1,4,10,16];

- Ereditatea: factorul genetic este evident incriminat în apariția bolii. Grupa sangvină AII este asociată cu o incidență crescută a afecțiunii, raportul cu grupa sangvină O fiind de 2/1 (explicația - secreție particulară a mucopolizaharidelor în stomac și susceptibilitatea mai mare a mucoasei gastrice la acțiunea agresivă a carcinogenelor ingerate) [2,3,20];

- Infecția cu *Helicobacter Pylori* reprezintă principalul factor endogen incriminat în apariția cancerului gastric și a fost izolat în leziunile ulceroase duodenale și în gastritele atrofile. Prezența bacteriei în mucoasa gastrică atrofică face să crească riscul apariției cancerului de 3 până la 6 ori față de populația martor [3,19,24,25].

Infecția cu *Helicobacter Pylori* determină un răspuns inflamator cronic la nivelul mucoasei gastrice, care persistă atâta timp cât microorganismul nu este eradicat. Eradicarea infecției cu *Helicobacter Pylori* este utilă în prevenția carcinogenezei gastrice, dar nu determină o reducere drastică a incidenței, datorită faptului că tratamentul se produce prea târziu în evoluția bolii [3,24,25];

- Afecțiunile gastrice predispozante ca: gastrita atrofică, anemia pernicioasă, gastrita hipertrofică Menetrier, ulcerul gastric, gastrectomia parțială în antecedente, polipii gastrici adenomatoși, boala de reflux gastroesofagian, metaplazia intestinală și displazia, sindromul Zollinger-Ellison [1,3,10,11]. Leziunile precanceroase constituie un element important ce trebuie urmărit atent la populația cu risc. Progresele obținute în ultimii ani se datoresc unei mai bune supravegheri a bolnavilor cu leziuni precanceroase [13,17,26].

## PATOGENEZA

Pe fondul unei patologii gastrice preexistente (ulcer gastric, gastrita atrofică/hipertrofică, anemie pernicioasă)

sau pe o mucoasa gastrică îndemnată dar agresată de virusuri, *Helicobacter Pylori* sau alimente se pot produce în timp modificări ireversibile: gastrita acută, gastrita cronică, atrofia multifocală a mucoasei, metaplazie intestinală, displazie. Dintre cele 3 tipuri de metaplazie intestinală, tipul III prezintă cel mai mare risc de cancerizare [18,19,24,25]. O parte importantă a patogenezei cancerului gastric - cea referitoare la biologia celulară și moleculară a cancerului gastric - se află încă în studiu. S-a recunoscut rolul oncogenelor, a genelor supresoare tumorale, a factorilor de creștere și a receptorilor acestora în carcinogeneza gastrică [20,27,28].

## DIAGNOSTIC

I) DIAGNOSTICUL POZITIV al cancerului gastric (ca și al complicațiilor sale) se face pe baza protocolului tipic constând din anamneză, examen clinic și examinări paraclinice.

- ANAMNEZA urmărește evidențierea principalelor simptome ale pacientului, împreună cu caracteristicile lor, prezența factorilor de risc pentru boală, antecedentele personale patologice ale pacientului și - eventual - un risc moștenit de a dezvolta boala [4,8,27].

În majoritatea cazurilor, pacienții cu cancer gastric sunt asimptomatici în stadiile incipiente ale bolii. Atunci când apare, simptomatologia cancerului gastric este nespecifică și întârzie stabilirea diagnosticului perioade îndelungate de timp (variabile în funcție de localizarea tumorii, extensia acesteia, vârsta bolnavului etc.) [1,3,4,10].

**DIAGNOSTICUL DE CANCER GASTRIC PRECOCE SE STABILEȘTE ÎN SPECIAL ÎN ȚĂRILE DEZVOLTATE CARE AU PROGRAME PERFORMANTE DE SCREENING ȘI RAREORI ÎN URMA UNEI DESCOPERIRI INCIDENTALE SAU CA URMARE A INVESTIGĂRII UNEI SIMPTOMATOLOGII DISPEPTICE [8,10,12,29].**

- EXAMENUL CLINIC urmărește identificarea principalelor semne ale bolii. Inspecția atentă a pacientului, un examen palpatoric abdominal corect și efectuarea unui tușeu rectal sunt pași ce nu trebuie omiși din evaluarea unui pacient suspectat de cancer gastric.

În stadiile precoce ale bolii, simptomele și semnele clinice de manifestare ale cancerului fie lipsesc, fie sunt nespecifice și nesistematizate. În stadiile avansate, simptomatologia este ceva mai zgomotoasă. Aceasta poate fi determinată de prezența/localizarea tumorii, prezența determinărilor secundare (metastaze) sau de sindromul de impregnare neoplazică al pacientului [1,2,4,27].

Clasic, triada simptomatică specifică neoplasmului gastric era: anemie, scădere ponderală, inapetență selectivă pentru preparatele din carne [2,4,8]. În realitate însă, tabloul clinic al acestei afecțiuni poate cuprinde practic orice asociere de semne și simptome dintre următoarele:

- a) Manifestări clinice determinate de prezența/localizarea tumorii - dureri epigastrice, disfagie, greață și

vărsături, anorexie, scădere ponderală, sațietate precoce, hemoragie digestivă superioară (ocultă sau manifestă), tulburări de tranzit intestinal [2,4,8];

b) Manifestări clinice legate de diseminarea tumorală - durerea locală, masă tumorală epigastrică palpabilă, semnul lui Virchow-Troisier (adenopatia supraclaviculară stângă), semnul lui Sister-Marie-Joseph (adenopatia periumbilicală), semnul lui Trousseau (tromboflebita superficială gambieră migratorie), tumora Kruckenberg (metastaza ovariană de cancer gastric), hepatomegalie/icter sclerotegetumentar, stare subfebrilă/febrilă, ascita neoplazică etc.[3,4,5];

c) Semne de impregnare neoplazică (decelabile îndeosebi în stadiile avansate de boală) sunt următoarele: scădere ponderală marcată, astenie, fatigabilitate.

Manifestările clinice enumerate pot evolua cu predominanța unuia dintre semnele/simptomele amintite sau în asociere, realizând mai multe sindroame sau forme simptomatice de cancer gastric: sindromul dispeptic, sindromul ulceros, sindromul asteno-adinamic, sindromul obstructiv, sindromul diaree-constipație, sindromul hemoragic, sindromul febril/subfebril, sindromul tumoral, sindromul cașectic, sindroamele paraneoplazice [2,4,8].

În toate situațiile amintite se impune o investigare amănunțită a bolnavului, în scopul descoperirii în timp util a unei tumori gastrice în fază operabilă [3,10,13,14].

În funcție de localizarea și predominanța unora/altora dintre semne/simptome, cancerul gastric poate evolua sub mai multe forme anatomo-clinice, unele dintre ele înșelătoare și care întârzie diagnosticul: cancerul antropiloric, cancerul eso-cardio-tuberozitar, cancerul fețelor/curburilor stomacului și linita plastică (schirul gastric) [1,2,4].

#### ► DIAGNOSTICUL PARACLINIC

Explorările paraclinice dețin rolul major în precizarea diagnosticului de cancer gastric. Acestea pot fi subîmpărțite în patru categorii: analize uzuale, investigații ce urmăresc depistarea bolii, investigații ce urmăresc evaluarea diseminării bolii și investigații ce stabilesc diagnosticul de certitudine (examenul histopatologic) [4,5,8,16].

a) Analizele uzuale sunt analize de laborator care nu au sensibilitate/specificitate pentru această boală, dar orientează examinatorul spre diagnosticul de cancer gastric, pe baza unor determinări hematologice și biochimice. Ele oferă totodată medicului o imagine de ansamblu asupra stării generale a pacientului. Din această categorie fac parte: hemoleucograma, ionograma serică, testul Hemocult, chimismul gastric, timpii de coagulare, probele funcționale hepatice, probele funcționale renale și EKG-ul [1,2,5,8].

b) Investigațiile ce urmăresc depistarea bolii sunt următoarele:

1) ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ (EDS) reprezintă „gold-standard”-ul în diagnosticul neoplasmului gastric, pentru că permite vizualizarea directă

a tumorii, aprecierea caracterelor ei macroscopice și prelevarea de fragmente biotice (colorate cu hematoxilină-eozină). În cazurile în care aspectul macroscopic al tumorii gastrice este suspect, iar rezultatul biopsiei este negativ/incert se repetă EDS cu biopsie [8,4,29,30].

**ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ CU BIOPSIE ȘI EXAMEN HISTOPATOLOGIC ESTE EXAMENUL CEL MAI PERFORMANT PENTRU DIAGNOSTICUL DE CANCER GASTRIC, FIIND INDICATĂ ATÂT PENTRU DEPISTAREA ÎN MASĂ (SCREENING), CÂT ȘI PENTRU DEPISTAREA INDIVIDUALĂ ȘI MONITORIZAREA PERSOANELOR CU RISC [2,4,8].**

În plus, EDS poate deveni și o metodă de mare utilitate terapeutică: se pot practica mucosectomiile endoscopice în cancerele gastrice precoce sau se pot utiliza metode de hemostază endoscopică în urgență pentru hemoragiile digestive tumorale (evident acolo unde dotarea tehnică și cu personal calificat a respectivei unități sanitare permite acest lucru) [10,31,32].

EDS trebuie avută în vedere la toți pacienții ce se prezintă la consultația medicală cu unul/mai multe din simptomele/semnele discutate. Trebuie reținut faptul că prin această metodă japonezii au reușit depistarea cancerului gastric incipient („early gastric cancer”) în cca. 40% din totalul cazurilor de cancer gastric [2,4,10,27].

2) EXAMENUL RADIOLOGIC CU BARIU AL STOMACULUI (cunoscut și sub denumirea de tranzit baritat gastro-duodenal sau bariu-pasaj) este o examinare care și-a pierdut mult din utilitate odată cu introducerea pe scară largă a EDS. Totuși, în numeroase situații (ex. imposibilitatea tehnică de efectuare a unei EDS în condiții de urgență) examenul radiologic cu substanță de contrast a fost/rămâne o explorare de bază în toate formele de cancer. Ea aduce în aceste cazuri numeroase informații pertinente, sub rezerva efectuării ei de către un radiolog experimentat. Metoda se poate realiza în strat subțire și cu dublu contrast, având o sensibilitate redusă în depistarea cancerului gastric precoce. Se dovedește însă o metodă diagnostică foarte utilă în diagnosticul linitei plastice sau al complicațiilor de tip stenotic.

Aspectul radiologic al tumorilor maligne gastrice poate îmbrăca mai multe forme: infiltrația peretelui gastric sau rigiditate localizată, imagine lacunară cu semiton la periferie, imagine de nișă „malignă” de mari dimensiuni, infiltrarea largă a peretelui gastric cu abolirea peristalticii etc. [1,2,4,30].

3) ECOENDOSCOPIA este o examinare utilă în evaluarea profunzimii tumorale, oferind deci date importante mai ales în cazul tumorilor gastrice infiltrative. Sonda miniaturizată de ecografie/ultrasonografie se introduce prin lumenul endoscopului și explorează atât tumora, cât și zonele limitrofe/adiacente acesteia, identificând straturile peretelui gastric prin alternanța de hiper- și hipoeogenitate. Tumora malignă se evidențiază ca o zonă hipoeogenă



delimitată de straturile cu ecogenitate normală, arătând profunzimea penetrării tumorale, extensia tumorală și eventuala prezență a adenopatiilor de vecinătate. Această tehnică permite o stadializare relativ corectă a tumorii („T”-ul din stadializarea TNM). În plus, ecoendoscopia poate contribui la decelarea preoperatorie a adenopatiilor perigastrice și a celor de la nivelul trunchiului celiac, mai ales dacă dimensiunea lor depășește 5 mm [4,29,30].

4) ENDOMICROSCOPIA reprezintă o tehnică de ultimă generație, ce combină metoda clasică de vizualizare directă a structurilor macroscopice (EDS) cu performanțele tehnicilor de microscopie confocală. La capătul distal al unui endoscop convențional se introduce un microscop confocal miniaturizat. Prin lumenul endoscopului se aplică țintit un colorant (fluoresceină, acriflavină, tetraciclină sau cresyl-violet; primele două substanțe sunt cel mai frecvent folosite). Prin această tehnică, celulele tumorale sunt mărite și colorate diferit, putându-se astfel diferenția atât de celulele displazice, cât și de cele normale. Utilitatea și avantajul major al endomicroscopiei rezidă în faptul că pune (cu o bună probabilitate) diagnosticul în timp real și permite totodată efectuarea unor biopsii țintite, reducând astfel semnificativ ponderea rezultatelor fals-negative la biopsie [29,30,33].

c) Investigațiile ce urmăresc evaluarea diseminării cancerului gastric sunt:

1) ECOGRAFIA ABDOMINALĂ TRANSPARIE-TALĂ: are valoare doar în formele avansate, când evidențiază tumorile gastrice de mari dimensiuni. Este utilă în mod particular în identificarea metastazelor hepatice și a adenopatiilor perigastrice [2,4,5,30].

2) TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ (CT): se realizează cu substanță de contrast (administrată oral/intravenos) și urmărește stadializarea cancerului gastric prin decelarea adenopatiilor, a metastazelor hepatice și peritoneale și extensia tumorii la organele învecinate. Rezoluția bună în densitate a metodei permite de asemenea aprecierea îngroșării peretelui gastric, infiltrarea țesuturilor adiacente stomacului, precum și extensia vasculară și limfatică [2,8,30,34].

3) RADIOGRAFIA PULMONARĂ își păstrează valoarea tradițională în depistarea determinărilor secundare pulmonare (atunci când acestea există) [2,8,30].

4) REZONANȚA MAGNETICĂ NUCLEARĂ (RMN) oferă detalii de o mai mare finețe decât CT, prin imagini tridimensionale ce evidențiază masele tumorale, invazia de vecinătate, invazia ganglionară și posibila prezență a metastazelor hepatice [2,30,34].

5) TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI (PET) sau combinarea ultimelor două metode (PET-CT) este utilă în aprecierea diseminării bolii neoplazice. În funcție de rata metabolică a țesuturilor, PET stabilește prezența metastazelor în fazele subclinice de evoluție a bolii și poate evidenția răspunsul dinamic al tumorii la terapia sistemică [2,8,30,34].

6) LAPAROSCOPIA DE STADIALIZARE și CITOLOGIA PERITONEALĂ sunt metode utile în cazul pacienților cu cancer gastric avansat locoregional și suspecți de metastaze oculte imagistic. În cancerele avansate laparoscopia poate evidenția tumorile gastrice voluminoase sau infiltrarea pereților, prezența metastazelor hepatice sau a carcinomatozei peritoneale, fiind deosebit de utilă în aprecierea operabilității și având o sensibilitate diagnostică de peste 94%. ESTE ESENȚIALĂ ÎN EVITAREA LAPAROTOMIILOR INUTILE [30,35,36].

Avantajul utilizării ei de rutină la toți pacienții cu cancer gastric nu este încă demonstrat, însă este cert la pacienții suspecți de metastaze. La aceștia, laparoscopia de stadializare reduce timpul de spitalizare, durerea și morbiditatea perioperatorie și - implicit - costurile [35,36].

Citologia peritoneală pozitivă se asociază întotdeauna cu un prognostic mai prost: rata de supraviețuire la 3 ani a acestor pacienți este de cca. 9%, comparativ cu rata de supraviețuire la același interval de timp de 50% a pacienților cu lavaj peritoneal negativ [5,36,37].

7) LAPAROTOMIA DIAGNOSTICĂ (deși încă uzitată) rămâne ultima metodă din arsenalul diagnostic al cancerului gastric. Ea oferă concomitent și posibilitatea terapeutică (radicală sau paliativă) în funcție de stadiul evolutiv al tumorii gastrice și de prezența/nu a complicațiilor [1,2,5,8].

8) MARKERII TUMORALI au pătruns din ce în ce mai mult în grupul metodelor de diagnostic al neoplasmelor cu diverse localizări. ***Li se atribuie în prezent un rol important în monitorizarea postoperatorie, în depistarea apariției recidivelor loco-regionale sau a metastazelor [2,5,8].***

I. O primă categorie este reprezentată de ***markerii imunologici***, care sunt prezenți în sucii gastrici sau în plasmă. ***Au un rol redus în diagnosticul cancerului gastric, având și o specificitate scăzută, motive pentru care nu au intrat în practica curentă [1,2,4].***

II. Markerii tumorali propriu-ziși au o specificitate crescută atunci când sunt determinați prin dozarea anticorpilor monoclonali. Cei mai frecvent utilizați sunt:

• ***antigenul carcinoembrionar (ACE)*** descoperit de Gold și Friedmann în 1965 se dozează prin tehnici de imunoradiometrie. ***Este un bun marker de urmărire postoperatorie, fără a oferi însă date despre un cancer incipient.***

• ***antigenul carbohidrat 19-9 (CA 19-9)*** are mai multe fracțiuni crescute în cancerele gastrointestinale și pancreatice.

***Acești doi markeri tumorali nu au practic un rol diagnostic, dar pot fi utili în monitorizarea evoluției postoperatorii: atunci când după intervenția chirurgicală valoarea markerilor a scăzut, orice creștere ulterioară a nivelului seric poate indica RECIDIVĂ sau METASTAZĂ. CA 19-9 este considerat mai sensibil decât ACE [2,8,16].***

• ***antigenul polipeptidic tisular (TPA)*** prezent în

carcinoamele umane a fost izolat prin cromatografie, fără a avea însă specificitate de organ [2,5,9].

d) Investigații ce stabilesc diagnosticul de certitudine (examenul HISTOPATOLOGIC)

#### ► DIAGNOSTICUL ANATOMOPATOLOGIC

**Peste 95%** dintre tumorile gastrice maligne sunt reprezentate de **adenocarcinoame** dezvoltate pe seama epiteliului glandular al mucoasei gastrice. Localizarea cea mai frecventă este zona antro-pilorică (50-60%), urmată de mica și marea curbură (câte 20%) și apoi zona eso-cardio-tuberozitară (sub 10%). Studiile din ultimii 20 ani remarcă o creștere certă a frecvenței localizării eso-cardio-tuberozitare, concordantă cu creșterea frecvenței cancerului de esofag inferior [3,9,20].

Secvența carcinogenetică în cazul cancerului gastric este următoarea: **gastrită acută » gastrită cronică » atrofie mucoasă gastrică » metaplazie intestinală (eventual) » displazie » carcinom in situ » carcinom invaziv** [9,19,20,21].

Datorită dezvoltării remarcabile a metodelor de depistare în masă a cancerului gastric în țările cu incidență crescută a bolii (în special Japonia), cele două stadii ale cancerului gastric (precoce și avansat) au ajuns să fie abordate separat și diferit. Spre deosebire de Japonia, în majoritatea celorlalte țări pacienții cu cancer gastric se prezintă în stadii avansate de boală, ceea ce scade semnificativ rata de supraviețuire [31,32,33,38].

A) Aspecte MACROSCOPICE în cancerul gastric:

\* **Cancerul gastric PRECOCE**, incipient sau așa-numitul **"early gastric cancer"** (frecvent întâlnit în Japonia, ca urmare a metodelor eficiente de screening) include tumorile gastrice limitate la mucoasă și submucoasă. În Europa, frecvența lui este cuprinsă între 5-15%. O bună estimare a diferențelor dintre țările cu sisteme de screening performante este dată de procentajul de cancere gastrice precoce din totalul cancerelor gastrice: în Japonia acesta este de 30-50%, față de 8-25% în SUA [2,8,10,30].

Clasificarea (endoscopică) a cancerului gastric superficial se prezintă în mod clasic sub forma a 3 tipuri, și anume tipul I (protruziv sau exofitic), tipul II (superficial, subîmpărțit în 3 subgrupe - A) elevat; B) plat; C) subdenivelat) și tipul III (ulcerat/ excavat) [29,30,39].

Aspectele descrise se pot asocia la același bolnav sub forma unor leziuni multifocale în cca. 10% din totalul cazurilor de cancer gastric precoce.

\* **Cancerul gastric AVANSAT** include toate stadiile în care tumora depășește submucoasa și beneficiază de mai multe clasificări.

**Clasificarea** folosită de peste 50 ani este cea a lui **Bormann** și recunoaște 5 forme macroscopice: tipul I (protruziv), tipul II (ulcerativ), tipul III (ulcero-infiltrativ), tipul IV (infiltrativ) și tipul V (neclasificabil) [2,9,29,33].

**Clasificarea lui Marson și Dawson** (1979) este o clasificare macroscopică, de asemenea foarte răspândită și deosebește 3 tipuri de tumori gastrice: 1) vegetantă;

2) ulcerată; 3) infiltrantă [1,2,29,40].

LINITA PLASTICĂ reprezintă forma tipică de cancer gastric infiltrativ. Debutază de obicei la nivelul orificiilor (pilor, cardie) și cuprinde circular întregul organ, acesta prezentând ulterior invaziei pereți îngroșați, cartonoși și retractați, cu pliurile mucoasei dispărute. În cazuri mai rare, această formă se limitează la antru/fornix și corp [21,29,30].

LIMFOMUL GASTRIC reprezintă între 1 și 4% dintre cancerele gastrice și se prezintă macroscopic ca o tumoră ulcerată, bine delimitată, cu infiltrarea zonelor din jur.

CARCINOIDUL GASTRIC se întâlnește în proporție de aproximativ 2%, el având și alte localizări digestive (apendice - 70% sau cec - 20%) [6,7,29].

**Aspectul exterior al stomacului tumoral** este diferit, în raport cu sediul, volumul și extensia tumorii. În anumite complicații ale cancerului gastric (ca de exemplu tumorile stenozante) stomacul apare dilatat, cu pereții edemațiați, îngroșați. În tumorile infiltrative ce ating seroasa, la acest nivel apar pete sifoid, netede și dure la palpare. În cancerele invadante, stomacul aderă strâns la organele învecinate [2,8,9,41].

B) Aspecte MICROSCOPICE în cancerul gastric

Aspectele histopatologice variate ale cancerului gastric au generat multiple discuții referitoare la clasificarea acestora. S-au făcut în decursul timpului mai multe clasificări, dintre care amintim:

• **Clasificarea lui Lauren** - care în funcție de modificările histologice suprapuse peste secvența carcinogenetică împarte leziunile (după criterii histologice și de extensie) în două tipuri histologice principale și unul de graniță: **tipul intestinal** (53%), **tipul difuz** (33%) și **tipul neclasificabil/mixt** (33%). **În orice situație, din momentul apariției displaziei severe la examenul histopatologic, carcinogeneza este iminentă și impune indicația chirurgicală** [2,21,29,33].

• **Clasificarea OMS** este o altă clasificare **microscopică (histologică)** revizuită în anul 2000, frecvent utilizată în neoplazmele gastrice pe care le clasifică în: **adenocarcinom (papilar/tubular/mucinos-coloid/cu celule în „inel cu pecete”)**; **carcinom adenoscuamos**; **carcinom epidermoid**; **carcinom cu celule mici**; **carcinom nediferențiat** [2,16,21,33].

► DIAGNOSTICUL DE EXTENSIE ȘI STADIALIZARE

În urma efectuării testelor diagnostice enumerate anterior se poate aprecia **extensia tumorii** și **stadiul evolutiv** în care se încadrează. O stadializare definitivă se poate obține însă doar în urma efectuării **examenului histopatologic** al piesei de rezecție.

Din punct de vedere histopatologic, se va aprecia în primul rând **gradul de diferențiere** al țesutului tumoral sau **grading-ul histopatologic**. Tumorile slab diferențiate, ca și cele nediferențiate reprezintă un factor de pronostic

prost [13,14,15,42].

Grading-ul histopatologic al neoplasmului gastric prezintă mai multe categorii (**Gx** - gradul de diferențiere nu poate fi precizat; **G1** - tumoră bine diferențiată; **G2** - tumoră moderat diferențiată; **G3** - tumoră slab diferențiată; **G4** - tumoră nediferențiată) [21,31,33,43].

Stadializarea cancerului gastric ține cont de **extensia** acestuia, care se poate face pe mai multe **căi**: prin **contiguitate** (atât în suprafață cât și în profunzime, cuprinzând stomacul în totalitate și apoi organele învecinate); prin **diseminare limfatică** (extensia de elecție a cancerului gastric, întâlnită în peste 60% din cazuri, ce determină apariția adenopatiilor/metastazelor ganglionare); prin **diseminare hematogenă** (pe cale venoasă, în principal în ficat - 50%, plămân, suprarenale, ovare, oase, tiroidă etc. - cu apariția metastazelor. Prezența acestora la nivel hepatic și/sau pulmonar este corelată cu o creștere semnificativă a mortalității în primele 12 luni). Este posibilă de asemenea extensia tumorală prin **diseminare peritoneală** (când după invazia seroasei, celulele neoplazice sunt eliberate în cavitatea peritoneală, conducând la apariția tumorilor ovariene Krukenberg, a carcinomatozei peritoneale și a ascitei) [2,8,35,37].

În decursul timpului, s-au făcut numeroase stadializări/clasificări ale cancerului gastric (dintre care amintim stadializarea Dukes, Astler-Coller, TNM), multe dintre ele abandonate astăzi. Stadializarea cea mai larg utilizată este cea propusă de Uniunea Internațională de Luptă Contra Cancerului (UICC) și American Joint Committee of Cancer (AJCC). Cunoscută sub numele simplificat de **Stadializarea TNM**, ea face stadializarea preterapeutică a cancerelor prin evaluarea principală a 3 elemente: **T** = tumor; **N** = lymph node; **M** = metastasis.

Cea mai recentă actualizare a acestei clasificări datează din 2002, toate studiile și recenziile recente considerând-o în continuare un **important factor de prognostic pentru cancerul gastric** [13,14,15,44,45].

Dupa actul chirurgical, mai este importantă existența de **țesut tumoral restant** (notată cu **R**); astfel adnotarea **Rx** semnifică țesut tumoral restant ce nu poate fi apreciat; **R0** = țesut tumoral restant absent macroscopic; **R1** = țesut tumoral restant microscopic; **R2** = țesut tumoral restant macroscopic.

#### ► DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al cancerului gastric se face cu numeroase alte afecțiuni gastrice, dar și cu suferințe ale organelor învecinate stomacului. Dacă se ia în considerare simptomatologia, diagnosticul diferențial în faza de debut a bolii sau în perioada de stare a acesteia și după efectuarea examinărilor imagistice, vor intra în discuție multiple afecțiuni digestive și extradigestive, unele dintre acestea fiind trecute în revistă doar cu titlu teoretic sau informativ (ex. TBC sau sifilisul cu localizare gastrică) [1,2,5,46,47].

Trebuie reținut faptul că **ORICE LEZIUNE GASTRICĂ POATE FI SUSPECTATĂ DE CANCER PÂNĂ LA PROBA CONTRARIE. DIAGNOSTICUL DE CANCER SE CERTIFICĂ ÎNTOTDEAUNA EXCLUSIV PE BAZA EXAMENULUI HISTOPATOLOGIC** [2,4,8,9,48,49].

#### Bibliografie

1. Angelescu N. Tumori gastrice. În: Angelescu N. editor. Tratat de patologie chirurgicală. Vol. I, București, Ed. Medicală; 2003: 1455-1481.
2. Copotioiu C, Sgarbura O, Popescu I. Tumori maligne ale stomacului. În: Popescu I. (sub red.) Tratat de chirurgie. Vol. VIII, partea IB Chirurgie Generală, București, Ed. Academiei Române; 2008: 1351-1365.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of Gastric Cancer. World Journal of Gastroenterology 2006; 12: 354-362.
4. Mayer JR. Gastrointestinal Tract Cancer in Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGraw-Hill Professional 2004, New York.
5. Vasilescu C, Ivanov B. Cancerul gastric. În Popescu I, Beuran M (sub red.) Manual de Chirurgie. Editura Universitară Carol Davila, 2007, București.
6. Dickson BC, Serra S, Chetty R. Primary Gastrointestinal Tract Lymphoma: Diagnosis and Management of Common Neoplasms. Expert Review Anticancer Therapy 2006; 6: 1609-1628.
7. Ferreri AJM, Montalban C. Primary Diffuse of Large B-Cells Lymphoma of the Stomach. Haematology 2007; 63: 65-71.
8. Schwartz. Principiile chirurgiei, editia I în limba română. București, Ed. Teora; 2006: 354-362.
9. Brennan MF. Gastric Adenocarcinoma in Zinner MJ, Ashley SW. Maingot's Abdominal Operations. McGraw Hill, 2007, New York.
10. Organizatia Mondială a Sănătății <http://www.who.int>
11. Ries L, Melbert D, Krapcho M, et al. Editori. SEER Cancer Statistics Review, National Cancer Institute, Bethesda; 2007: 1975-2004.
12. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară și Documentare Medicală. Anuar de Statistică Medicală, 2006.
13. Shiraishi N, Sato K, Yasuda K, et al. Multivariate Prognostic Study on Large Gastric Cancer. Journal of Surgical Oncology 2007; 96: 14-18.
14. Maruyama K. The Most Important Prognostic Factors for Gastric Cancer Patients: A Study Using Univariate and Multivariate Analyses. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2007; 22: 63-68.
15. Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Soreide O. Norwegian Multicentre Study on Survival and Prognostic Factors in Patient Undergoing Curative Resection for Gastric Carcinoma. British Journal of Surgery 2003; 80: 475-478.
16. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Italian Gastric Cancer Study Group Randomised Surgical Trial. European Journal of Surgical Oncology 2004; 30: 303-308.
17. Yeoh KG. How Do We Improve Outcomes for Gastric Cancer? Journal of Gastroenterology and Hepatology 2007; 22: 970-972.
18. Liu Y, Yoshimura K, Yamaguchi N, et al. Causation of Borrmann Type 4 of Gastric Cancer: Heritable Factors or Environmental Factors? Gastric Cancer 2003; 6: 17-23.
19. Fox JG, Wang TC. Inflammation, Atrophy and Gastric Cancer.

Journal of Clinical Investigation 2007;117: 60-69.

20. Vogiatzi P, Vindigni C, Roviello F, et al. Deciphering the Underlying Genetic and Epigenetic Events Leading to Gastric Carcinogenesis. *Journal of Cell Physiology* 2007; 211: 287-295.
21. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-called Intestinal Type Carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 2005; 1965: 31-64.
22. Sjodahl K, Lu Y, Nilsen TI, et al. Smoking and Alcohol Drinking in Relation to Risk of Gastric Cancer: a population-based prospective cohort study. *Int. Journal of Cancer*. 2007 Jan 1; 120: 128-132.
23. Sung NY, Choi KS, Park EC, et al. Smoking, Alcohol and Gastric Cancer Risk in Korean Men: the National Health Insurance Corporation Study. *Br. J. of Cancer*, 2007; 97: 700-704.
24. Rocco A, Nardone G. Diet, Helicobacter Pylori Infection and Gastric Cancer: Evidence and Controversies. *World Journal of Gastroenterology*, 2007; 13: 2901-2912.
25. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of Helicobacter Pylori. *Gastroenterology*, 2007; 133: 659-672.
26. Richards DA, Boehm KA, Anthony SP. Systemic Therapy for Gastric Cancer and Adenocarcinoma of the Gastro-Oesophageal Junction: Present Status and Future Directions. *Expert Opinion Investigation Drugs* 2007; 16: 1059- 1068.
27. Chung LY, Dekowe R, Townsend CM, et al. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 16<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, 2002, Philadelphia.
28. Sakurai M, Zhao Y, Oki E, et al. High Resolution Fluorescent Analysis of Microsatellite Instability in Gastric Cancer. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007; 19: 701-709.
29. Moretto M. Diagnostics of Oesophagogastric Tumors. *Endoscopy* 2001; 33: 1-7.
30. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25: 2107-2116.
31. Gotoda T. Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, 2007; 10: 1-11.
32. Greene FL, Kercher KW, Nelson H, et al. Minimal Access Cancer Management. *CA Cancer J. Clin.* 2007; 57: 130-146.
33. Hoffman A, Goetz M, Vieth M, et al. Confocal Laser Endomicroscopy: Technical Status and Current Indications. *Endoscopy*, 2006; 38: 1275-1283.
34. Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, et al. CT and PET in Stomach Cancer: Preoperative Staging and Monitoring of Response to Therapy. *Radiographics*, 2006; 26: 143-156.
35. Lehnert T, Rudek B, Kienle P, et al. Impact of Diagnostic Laparoscopy on the Management of Gastric Cancer: Prospective

- Study of 120 Consecutive Patients with Primary Gastric Adenocarcinoma. *British Journal of Surgery*, 2002; 89: 471-475.
36. Kim HJ, D'Angelica M, Hiotis SP, et al. Laparoscopic Staging for Liver, Biliary, Pancreas and Gastric Cancer. *Current Problems of Surgery*, 2007; 44: 228-269.
37. De Manzoni G, Verlato G, Di Leo A. Peritoneal Cytology Does Not Increase the Prognostic Information Provided by TNM in Gastric Cancer. *World Journal of Surgery*, 2006; 30: 579-584.
38. Konstandoulakis MM, Gomatos IP. Laparoscopic Surgery for Gastric Cancer. *Laparoscopic Surgical Oncology*, Ed. PMP 2006, Athens.
39. Wind J, Lagarde SM, Ubbink DT, et al. A Systematic Review on the Significance of Extracapsular Lymph Node Involvement in Gastrointestinal Malignancies. *World Journal of Surgery*, 2007; 65: 1123-1130.
40. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the Gastric Cardia: What is the Optimal Surgical Approach? *Journal of American Coll Surgery* 2004; 199: 880-886.
41. Gee DW, Rattner DM. Management of Gastro-oesophageal Tumors. *The Oncologist* 2007; 12: 175-185.
42. Von Rahden BHA, Stein HJ, Siewert JR. Surgical Management of Oesophagogastric Junction Tumors. *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12: 6608-6613.
43. Yonemura Y, Endo Y, Obata T, Sasaki T. Recent Advances in the Treatment of Peritoneal Dissemination of Gastrointestinal Cancers by Nucleoside Antimetabolites. *Cancer Science*, 2007; 98: 11-18.
44. D'Ugo D, Pende V, Persiani R, Picciocchi A. Laparoscopic Surgical Oncology, Ed. PMP, 2006, Athens.
45. Wu AW, Xu GW, Wang HY, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Versus None for Resectable Gastric Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 2: art.No. CD 005047.
46. Klautke G, Fietkau R. Significance of Radiation Therapy for Adenocarcinomas of the Oesophagus, Gastro-Oesophageal Junction and Gastric Cancer with Special References to the Magic Trial. *Strahlentherapie und Onkologie*, 2007; 183: 163-169.
47. McCulloch P. The Role of Surgery in Patients With Advanced Gastric Cancer. *Best Practice Research of clinical Gastroenterology*. 2006; 20(4): 767-787.
48. Morita S, Kaptein AA, Tsuburaya A, et al. Assessment and Data Analysis of Health-Related Quality of Life in Clinical Trials for Gastric Cancer Treatments. *Gastric Cancer*, 2006; 9: 254-261.
49. Conroy T, Marchal F, Blazeby JM. Quality of Life in Patients With Oesophageal and Gastric Cancer: an Overview. *Oncology*, 2006; 70: 391-402.