



**GRUPPO DI DISCUSSIONE CHIRURGICO  
PER IL TRATTAMENTO  
DEL CARCINOMA DELLA  
GIUNZIONE GASTRO-ESOFAGEA**

**REFERENTI**

**Dr. Paolo Bellora  
Prof. Michele Camandona  
Dr. Mauro Garino**

Il carcinoma della giunzione gastro-esofagea (EGJ) occupa, insieme con il carcinoma esofageo, l'ottava posizione di incidenza di neoplasia su scala mondiale e presenta particolare diffusione in determinate aree geografiche, quali Asia ed Africa orientale. (1),(4).

Le tipologie istologiche prevalenti sono rappresentate dall'adenocarcinoma, che riveste maggior incidenza ed il carcinoma squamoso.

## EZIOPATOGENESI

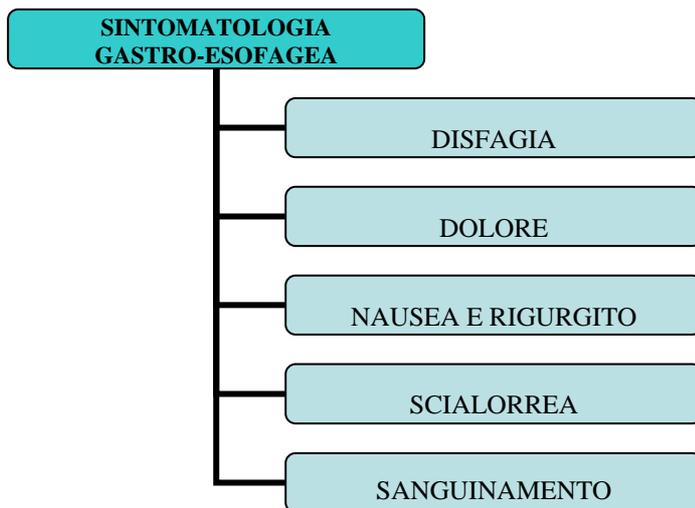
Le neoplasie EGJ sono prevalentemente adenocarcinomi che insorgono per lo più su metaplasia di Barrett: infatti in corso di GERD, la mucosa esofagea viene esposta a livelli di PH molto inferiori a quelli fisiologici e reagisce determinando uno stato di metaplasia passando dal fisiologico epitelio esofageo di tipo squamoso ad un epitelio colonnare ghiandolare di aspetto simil-intestinale, che però determina un rischio elevato di trasformazione verso la displasia di alto grado, con rischio di successiva cancerizzazione circa 30-60 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (1).

I principali fattori di rischio per l'insorgenza di neoplasia EGJ sono:

- malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD)
- metaplasia di Barrett
- obesità
- abuso di sostanze alcoliche
- stenosi da caustici
- fumo di sigaretta

## SINTOMATOLOGIA E PRESENTAZIONE CLINICA

Il carcinoma EGJ ha un quadro di manifestazioni sintomatologiche simile al carcinoma esofageo (tab.1), pertanto i sintomi prevalenti sono la disfagia, il dolore, nausea, vomito e scialorrea: l'intensità e la gravità dei sintomi dipende dalla localizzazione della neoplasia, dalle sue dimensioni e dalla sua estensione. Risulta evidente come un corredo sintomatologico di questo tipo abbia una forte incidenza sulla qualità di vita del paziente, tuttavia è importante ricordare come la sintomatologia possa insorgere tardivamente e pertanto il paziente giunga all'attenzione medica con una malattia in stadio già avanzato. (1).



**tab.1 – SINTOMATOLOGIA GASTRO-ESOFAGEA NEI TUMORI DELL’EGJ**

Il paziente con neoplasia EGJ di norma accede per prima visita alle cure del Medico di Medicina Generale (MMG) manifestando sintomatologia presente: si evince quindi come sia importante che il MMG sia educato al sospetto di neoplasia esofagea e che pertanto possa indirizzare il paziente ad una visita specialistica dal Gastroenterologo (GEL) per esecuzione di EGDS e dare l’avvio dell’iter diagnostico.

Il GEL sottoporrà il paziente ad un **EsofagoGastroDuodenoscopia (EGDS)**, una procedura endoscopica mediante cui si rende possibile l’osservazione diretta della presenza di una neoformazione esofagea e consente nel contempo l’esecuzione di prelievo biptico con invio del campione all’esame istologico definitivo.

Un prelievo biptico può risultare negativo, in tal caso il paziente avvierà una terapia medica sintomatologica di tipo conservativo; qualora invece il prelievo biptico mostri quadro istologico di:

- Displasia lieve
- Displasia moderata

è necessario inserire il paziente in un programma di follow-up endoscopico periodico, mentre i riscontri istologici di:

- Displasia grave
- Metaplasia di Barrett

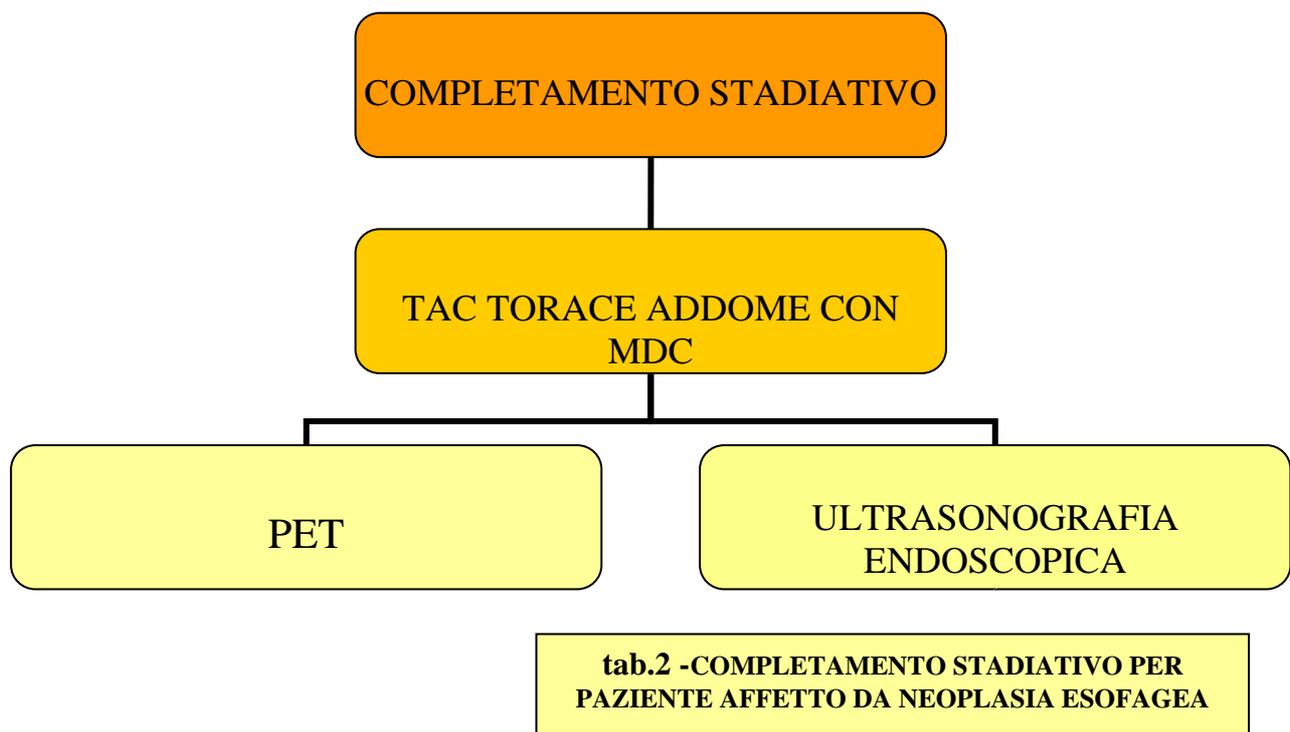
necessitano di valutazione e discussione multidisciplinare con eventuale indicazione a trattamento mininvasivo endoscopico o chirurgico.

La diagnosi istologica di

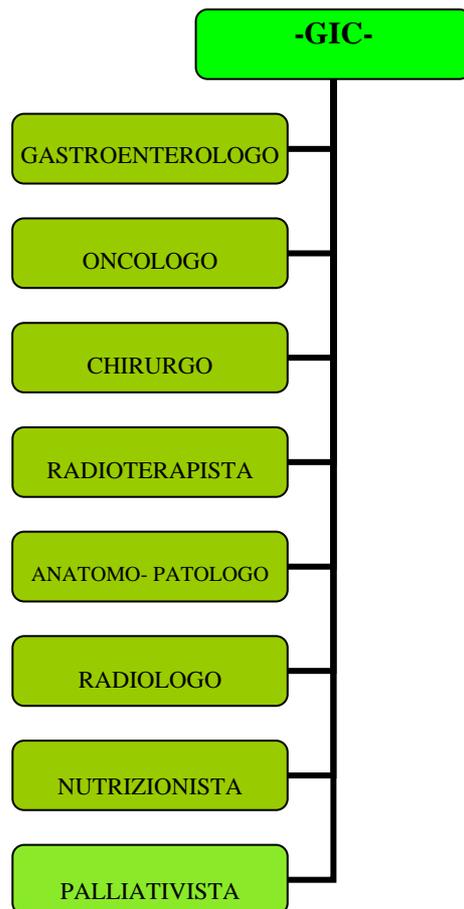
- Adenocarcinoma
- Carcinoma Squamocellulare

necessita di immediato completamento stadiativo (tab.2) con esami strumentali più mirati ed approfonditi, finalizzati ad una corretta valutazione dell'estensione, della localizzazione, dell'eventuale infiltrazione di organi circostanti e dell'individuazione di secondarismi loco regionali o a distanza, al fine di consentire, quanto più precocemente, l'asportazione della neoplasia con trattamento chirurgico. (1),(5).

Qualora le indagini strumentali di II livello (PET ed Ultrasonografia Endoscopica) non risultino dirimenti trova indicazione la Risonanza Magnetica Nucleare.



In considerazione del quadro clinico della neoplasia EGJ, è necessario impostare un progetto terapeutico multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti in grado di trattare ogni aspetto della patologia al fine di individuare i trattamenti più idonei mirati su ogni paziente e sullo stato della sua malattia per tutto il tempo del percorso curativo, indipendentemente dalle finalità, siano esse terapeutiche o palliative. Questo progetto è attuabile mediante la creazione di appositi Gruppi Interdisciplinari Cure (GIC) a cui afferiscano periodicamente specialisti di diverse discipline che discutano della situazione clinica del paziente in modo mirato e collaborino tra loro nel tempo per garantire al paziente le migliori cure disponibili mirate alle sue necessità, nonché la continuità assistenziale a qualsiasi stadio di malattia (tab.3).

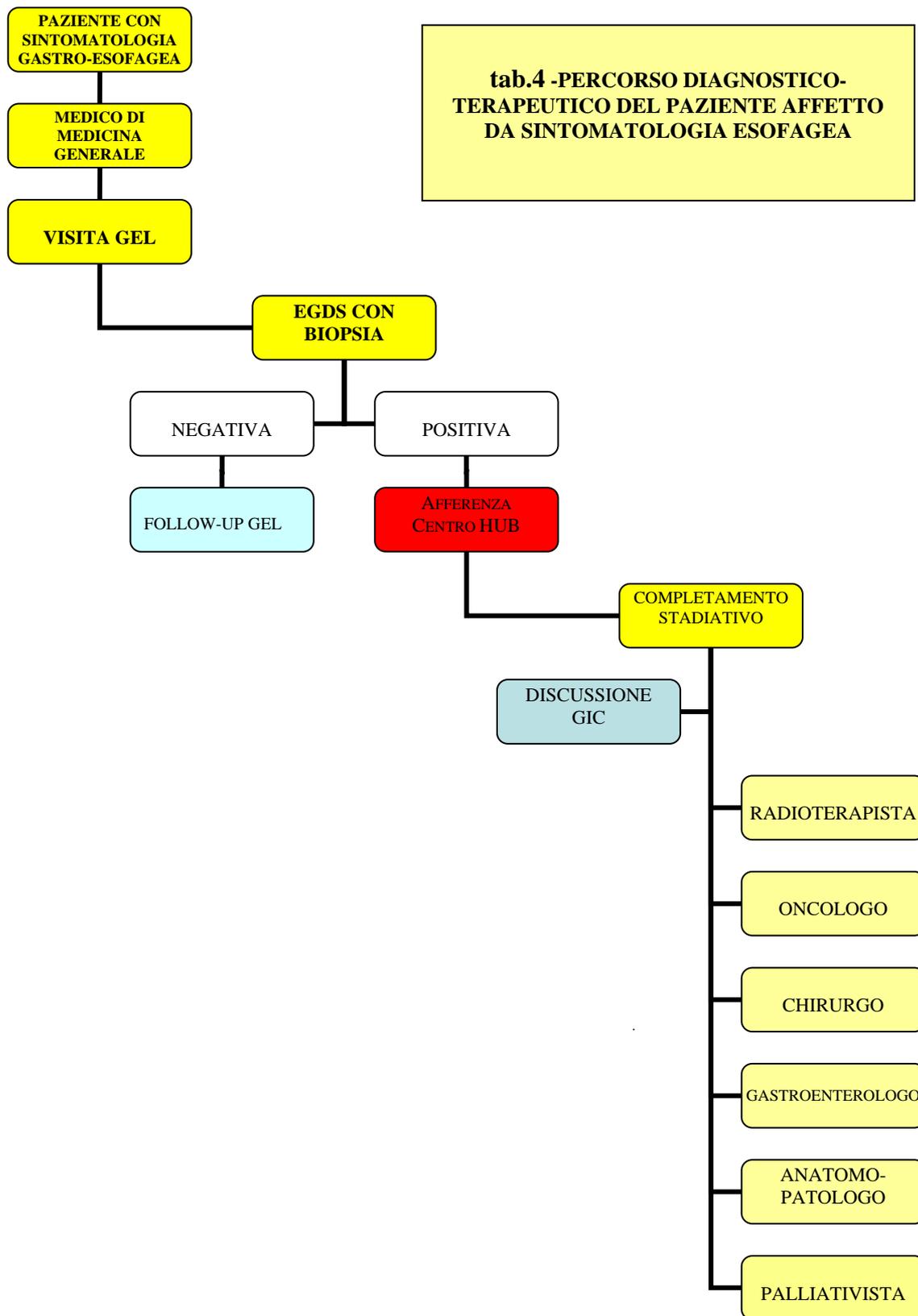


**tab.3 – SPECIALITA' MEDICHE  
PARTECIPANTI AL GRUPPO  
INTERDISCIPLINARE CURE –**

Durante la discussione multidisciplinare si prende visione degli esami strumentali eseguiti dal paziente, si valutano le sue condizioni iniziali di nutrizione e le comorbidità e si prendono decisioni sulle possibilità curative o palliative degli eventuali trattamenti sulla base dello stato di malattia; si valutano inoltre le possibilità di intervento chirurgico resettivo ed eventuali trattamenti di tipo radio-chemioterapico da eseguire con finalità neoadiuvanti od adiuvanti.

Data la complessità della patologia neoplastica EGJ si evince come sia fondamentale che il trattamento della malattia venga effettuato in centri selezionati, ossia in strutture sanitarie in possesso di tutti gli specialisti soprariportati per costruire un percorso completo, personalizzato sul paziente, dall'isorgenza della sintomatologia al trattamento post-chirurgico/palliativo.

Compito dei membri del GIC è inoltre ridiscutere periodicamente il caso clinico alla luce di nuovi eventi o all'insorgenza di nuova sintomatologia in modo da elaborare una strategia terapeutica continuativa nel tempo (tab.4)



### CLASSIFICAZIONE – CENNI STORICI E RECENTI CAMBIAMENTI -

Per lungo tempo la classificazione e l'indicazione al trattamento del carcinoma EGJ è stato controverso, a causa della localizzazione e del comportamento clinico spesso borderline tra la

neoplasia maligna esofagea e quella gastrica: a questo proposito nel 2000 Siewert ha proposto un modello classificativo del carcinoma EGJ rimasto in vigore sino al 2011, con la pubblicazione delle nuove linee guida e della VII edizione del TNM ad opera dell'AJCC. (2) (3)

La classificazione di Siewert prendeva come riferimento anatomico la "linea Z", ossia il limite anatomico tra mucosa esofagea e mucosa gastrica e prevedeva tre livelli di classificazione basata sulla localizzazione della neoplasia, come indicato nella (tab.5) (3)

### **CLASSIFICAZIONE DEL CARCINOMA GIUNZIONALE SEC.SIEWERT (2000)**

**SIEWERT I** : neoplasia localizzata a livello esofageo compreso tra 2-5 cm a monte della linea Z

**SIEWERT II**: carcinoma giunzionale puro compreso tra i 2 cm al di sopra ed 1 cm al di sotto della linea Z

**SIEWERT III**: neoplasia localizzata tra 2-5 cm a valle della linea Z

tab.5. -Classificazione di Siewert per il carcinoma della giunzione gastro-esofagea.

Studi clinici successivi hanno però evidenziato come il comportamento clinico del EGJ sia in realtà molto più simile a quello del carcinoma esofageo puro rispetto a quello gastrico, pertanto gli autori dell'AJCC hanno proposto il superamento della classificazione di Siewert, proponendo un nuovo inquadramento clinico basato sulla localizzazione dell'epicentro della metaplasia e della sua estensione: (2)

- carcinomi aventi epicentro nell'esofago toracico distale, nella EGJ od estesi massimo a 5 cm a livello gastrico sono da considerarsi al pari dei carcinomi esofagei.
- carcinomi localizzati a livello gastrico ma che si estendono per oltre 5 cm dalla EGJ o i carcinomi localizzati nello stomaco distanti meno di 5 cm dalla EGJ ma che non la coinvolgono, sono da trattare come carcinomi gastrici.

Appare evidente come non sempre sia semplice identificare l'esatto epicentro della neoplasia, pertanto particolare attenzione andrà prestata in corso di studio e di stadiazione della malattia. (1).

***“Esophagogastric junction: Includes cancers whose epicenter is in the distal thoracic esophagus, esophagogastric junction, or within the proximal 5 cm of the stomach (cardia) that extend into the esophagogastric junction or distal thoracic esophagus (Siewert III). These stomach cancers are stage grouped similar to adenocarcinoma of the Esophagus”.***  
***“ All others cancers with a midpoint in the stomach lying more 5 cm distal to the EGJ ,or those within 5 cm of the EGJ but not extending into the EGJ or esophagus are staged using the gastric staging system”.***

Jaffer A. Ajani; James S. Barthel; David J. Bentrem; Thomas A. D'Amico, et al.  
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™).  
Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers J Natl Compr Canc Netw 2011;9:830-887

### NUOVA STADIAZIONE – VII EDIZIONE TNM . AJCC 2011 –

L'AJCC ha pubblicato nel 2011 la VII e nuova edizione della stadiazione TNM, nella quale risultano unificate le classificazioni per il carcinoma esofageo (tab.6) ed il carcinoma EGJ (ex Siewert I) mentre il carcinoma gastrico mantiene una propria stadiazione (tab.9-10) e: sono state introdotte alcune novità quali la sottoclassificazione differenziata sulla base dell'istotipo (squamoso/adenocarcinoma) (tab 7-8), della localizzazione (prossimale/ distale per le forme squamose) e del grado di differenziazione della neoplasia; i nuovi criteri di classificazione dei linfonodi loco-regionali, includono il numero esatto dei linfonodi metastatici mentre risulta abolita la distinzione tra M1 e M2 delle metastasi a distanza. (2)

**tab.6 AJCC – TNM VII EDIZIONE , CARCINOMA ESOFAGEO -**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<p><b><u>T<sub>is</sub></u></b> carcinoma in situ / displasia di alto grado</p> <p><b><u>T<sub>1</sub></u></b>: lamina propria o sottomucosa                      – <b><u>T<sub>1a</sub></u></b> lamina propria o muscolaris mucosae                      – <b><u>T<sub>1b</sub></u></b>: sottomucosa</p> <p><b><u>T<sub>2</sub></u></b>: Muscolare propria</p> <p><b><u>T<sub>3</sub></u></b>: Avventizia</p> <p><b><u>T<sub>4</sub></u></b> strutture adiacenti                      – <b><u>T<sub>4a</sub></u></b> pleura, pericardio, diaframma                      – <b><u>T<sub>4b</sub></u></b> aorta, corpi vertebrali, trachea</p>	<p><b><u>N<sub>0</sub></u></b>: assenza di metastasi nei linfonodi regionali</p> <p><b><u>N<sub>1</sub></u></b>: metastasi in 1-2 linfonodi regionali</p> <p><b><u>N<sub>2</sub></u></b>: metastasi in 3-6 linfonodi regionali</p> <p><b><u>N<sub>3</sub></u></b>: metastasi in 7 o più linfonodi regionali</p>	<p><b><u>M<sub>0</sub></u></b>: assenza di metastasi a distanza</p> <p><b><u>M<sub>1</sub></u></b>: presenza di metastasi a Distanza</p>

<b>tab.7 AJCC – TNM VII EDIZIONE , CARCINOMA QUAMOCELLULARE–</b>						
	T	N	M	Grado	Localizzazione	Trattamento
<b>Stadio 0</b>	Tis	0	0	1	Qualsiasi	<b>Trattamento endoscopico/chirurgico + follow-up</b>
<b>Stadio 1°</b>	1	0	0	1-X	Qualsiasi	
<b>Stadio 1B</b>	1	0	0	2-3	Qualsiasi	<b>Trattamento chirurgico vs Chemio-RT neoadiuvante + trattamento chirurgico</b>
	2-3	0	0	1-X	Inferiore, X	
<b>Stadio 2°</b>	2-3	0	0	1-X	Superiore-medio	
	2-3	0	0	2-3	Inferiore, X	
<b>Stadio 2B</b>	2-3	0	0	2-3	Superiore-medio	<b>Chemio-RT neoadiuvante + Trattamento chirurgico + Chemioterapia adiuvante</b>
	1-2	1	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
<b>Stadio 3°</b>	1-2	2	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
	3	1	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
	4a	0	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
<b>Stadio 3B</b>	3	2	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
<b>Stadio 3C</b>	4a	1-2	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
	4b	Qualsiasi	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
	Qualsiasi	3	0	Qualsiasi	Qualsiasi	
<b>Stadio 4</b>	Qualsiasi	Qualsiasi	1	Qualsiasi	Qualsiasi	<b>Chemio-RT palliativa</b>

<b>tab.8 AJCC – TNM VII EDIZIONE , ADENOCARCINOMA –</b>					
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Grado</b>	<b>Trattamento</b>
<b>Stadio 0</b>	Tis	0	0	1	<b>Trattamento endoscopico/chirurgico + follow-up</b>
<b>Stadio 1A</b>	1	0	0	0	
<b>Stadio 1B</b>	1	0	0	3	<b>Trattamento chirurgico Vs Chemio-RT neoadiuvante + trattamento chirurgico</b>
	2	0	0	1-2-X	
<b>Stadio 2A</b>	2	0	0	3	
<b>Stadio 2B</b>	3	0	0	Qualsiasi	
	1-2	1	0	Qualsiasi	<b>Chemio-RT neoadiuvante + Trattamento chirurgico + Chemioterapia adiuvante</b>
<b>Stadio 3A</b>	1-2	2	0	Qualsiasi	
	3	1	0	Qualsiasi	
	4a	0	0	Qualsiasi	
<b>Stadio 3B</b>	3	2	0	Qualsiasi	
<b>Stadio 3C</b>	4a	1-2	0	Qualsiasi	
	4b	Qualsiasi	0	Qualsiasi	
	Qualsiasi	3	0	Qualsiasi	
<b>Stadio 4</b>	Qualsiasi	Qualsiasi	1	Qualsiasi	<b>Chemio-RT palliativa</b>

**tab.9 AJCC – TNM VII EDIZIONE , CARCINOMA GASTRICO**

T	N	M
<p><b><u>T<sub>is</sub></u></b> carcinoma in situ / displasia di alto grado</p> <p><b><u>T<sub>1</sub></u></b>: lamina propria o sottomucosa                      – <b><u>T<sub>1a</sub></u></b> lamina propria                      – <b><u>T<sub>1b</sub></u></b>: sottomucosa</p> <p><b><u>T<sub>2</sub></u></b>: Muscolare propria</p> <p><b><u>T<sub>3</sub></u></b>: Sottosierosa</p> <p><b><u>T<sub>4</sub></u></b> strutture adiacenti                      – <b><u>T<sub>4a</sub></u></b> perforazione della sierosa                      – <b><u>T<sub>4b</sub></u></b> strutture adiacenti</p>	<p><b><u>N<sub>0</sub></u></b>: assenza di metastasi nei linfonodi regionali</p> <p><b><u>N<sub>1</sub></u></b>: metastasi in 1-2 linfonodi regionali</p> <p><b><u>N<sub>2</sub></u></b>: metastasi in 3-6 linfonodi regionali</p> <p><b><u>N<sub>3</sub></u></b>: metastasi in 7 o più linfonodi regionali                      – <b><u>T<sub>3a</sub></u></b>: 7-15 linfonodi                      – <b><u>T<sub>3b</sub></u></b>: &gt; 16 linfonodi</p>	<p><b><u>M<sub>0</sub></u></b>: assenza di metastasi a distanza</p> <p><b><u>M<sub>1</sub></u></b>: presenza di metastasi a Distanza</p>

<b>tab.10 AJCC – TNM VII EDIZIONE , CARCINOMA GASTRICO-</b>			
	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stadio 0</b>	Tis	0	<b>0</b>
<b>Stadio 1A</b>	1	0	<b>0</b>
<b>Stadio 1B</b>	1	1	<b>0</b>
	2	0	<b>0</b>
<b>Stadio 2A</b>	1	2	<b>0</b>
	2	1	<b>0</b>
	3	0	<b>0</b>
<b>Stadio 2B</b>	1	3	<b>0</b>
	2	2	<b>0</b>
	3	1	<b>0</b>
	4a	0	<b>0</b>
<b>Stadio 3A</b>	2	3	<b>0</b>
	3	2	<b>0</b>
	4a	1	<b>0</b>
<b>Stadio 3B</b>	3	3	<b>0</b>
	4a	2	<b>0</b>
	4b	0-1	<b>0</b>
<b>Stadio 3C</b>	4a	3	<b>0</b>
	4b	2-3	<b>0</b>
<b>Stadio 4</b>	<b>Qualsiasi</b>	<b>Qualsiasi</b>	<b>1</b>

## INDICAZIONI E TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il paziente affetto da neoplasia EGJ riceve indicazione ad asportazione chirurgica della neoplasia quando la stadiazione eseguita indica un grado superiore o identico a T1b, quindi giunge al trattamento chirurgico al termine di terapia neoadiuvante chemio-radioterapica con successiva ristadiazione radiologica che confermi l'operabilità della lesione; va ricordato che, in casi selezionati, il paziente con importante disfagia, può esser già stato sottoposto a posizionamento di digiunostomia o sondino nutrizionale per garantire un corretto apporto nutrizio in tutte le fasi del percorso terapeutico.

**E'indispensabile ricordare che il chirurgo che approccia ad interventi chirurgici sulla regione cardiaca deve avere esperienza in materia di chirurgia toracica oltre che addominale oppure che la struttura sanitaria presso cui verrà eseguita la procedura chirurgica disponga di una struttura di chirurgia toracica in grado di provvedere ad eventuali necessità di accesso toracotomico.**

In presenza di neoplasia EGJ suscettibile di trattamento chirurgico, sono numerose le tipologie di intervento chirurgico descritte in letteratura: compito del chirurgo sarà quello di scegliere la procedura più appropriata per il trattamento della patologia, in considerazione delle caratteristiche della malattia quali la localizzazione, le dimensioni, l'invasività locoregionale e delle condizioni generali del paziente e delle sue comorbidità associate.

Considerando il loro comportamento clinico, i carcinomi EGJ ad estensione prevalente sul versante esofageo (ex Siewert I) vengono trattati con le medesime procedure chirurgiche rivolte ai carcinomi primitivi dell'esofago, così come le neoplasie EGJ estese sul versante gastrico (ex Siewert III) vengono trattate chirurgicamente come i carcinomi primitivi dello stomaco: risulta invece più difficile indicare un trattamento chirurgico standard per i carcinomi propri della EGJ, ossia quelli che non si estendono prevalentemente in modo netto né sul versante esofageo né su quello gastrico (ex Siewert II): pertanto in questi casi si ritiene opportuno ricorrere ad ulteriori accertamenti diagnostici ed eventualmente scegliere il trattamento chirurgico più idoneo in sede intraoperatoria dopo aver eseguito un bilancio macroscopico della lesione, tenendo presente l'importanza di mantenere un margine di resezione dalla lesione ampio almeno 5 cm per ottenere una radicalità oncologica ottimale.

Gli interventi chirurgici di più frequente esecuzione sono riportati nelle tabelle 11-12-13. (1) (6) (7) (8)

**tab.11 PROCEDURE CHIRURGICHE PER NEOPLASIA EGJ EX SIEWERT I**

<b>Esofagogastrectomia sec.Ivor-Lewis</b>	accesso laparotomico + toracotomico destro
<b>Esofagogastrectomia sec.McKeown</b>	accesso toracotomico destro + laparotomico + anastomosi cervicale
<b>Esofagogastrectomia sec.Ivor-Lewis minivasiva</b>	accesso laparoscopico addominale + toracotomico destro di minima
<b>Esofagogastrectomia sec.McKeown minivasiva</b>	accesso toracoscopico destro + accesso addominale laparotomico di minima o laparoscopico + anastomosi cervicale
<b>Esofagogastrectomia transjatale</b>	accesso laparotomico + anastomosi cervicale

**tab.12 TRATTAMENTO CHIRURGICO PER NEOPLASIA EGJ EX SIEWERT II**

<b>Esofagogastrectomia parziale</b>	accesso laparotomico + esofago-gastroanastomosi intratoracica mediante tubulizzazione gastrica.
<b>Esofagogastrectomia totale</b>	accesso laparotomico + esofagodigiunoanastomosi intraaddominale
<b>Esofagogastrectomia totale</b>	accesso transjatale + esofagodigiunoanastomosi intraaddominale.

**tab.13 TRATTAMENTO CHIRURGICO PER NEOPLASIA EGJ EX SIEWERT III**

<b>Gastrectomia totale con esofagectomia distale e linfadenectomia D1-D2</b>	accesso laparotomico/ laparoscopico + anastomosi esofago-digiunale
--	--

E' importante infine ricordare che per ottenere una stadiazione attendibile all'esame istologico definitivo, il numero complessivo di linfonodi asportati non deve essere inferiore alle 15 unità.

**DECORSO E PROGnosi**

La prognosi attuale per il carcinoma EGJ, da considerarsi quindi al pari del carcinoma esofageo, rimane ancora molto severa, infatti la sopravvivenza è di circa il 10-15% a 5 anni, con miglior sopravvivenza per gli stati "early", di circa il 65% a 5 anni: ovviamente la sopravvivenza è strettamente legata all'estensione di malattia, al grado istologico ed alle condizioni cliniche del paziente, comprese le eventuali comorbidità(1) .

## BIBLIOGRAFIA

**1) Jaffer A. Ajani; James S. Barthel; David J. Bentrem; Thomas A. D'Amico, et al.**

*NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™).*

Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers J Natl Compr Canc Netw 2011;9:830-887

**2) Thomas W Rice; Eugene H. Blackstone; Valerie W. Rusch,**

*7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction.*

Annals of Surgical Oncology (2010) - Volume: 17, Issue: 6, Pages: 1471-1474

**3) J. Rudiger Siewert; Marcus Feith; Hubert J. Stein.**

*Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction.*

Annals of Surgery Oncology (2000) - Volume: 232, Issue: 3, Pages: 353-361

**4) Chris Deans; Matthew S.W. Yeo et al.**

*Cancer of Gastric Cardia is Rising in Incidence in an Asian Population and is Associated with Adverse Outcome.*

World J. Surg (2011) – Volume 35, Pages: 617-624

**5) EPM Van Vliet; E.W. Steyerberg; MJC Eijkemans; P.D. Siersema.**

*Detention of distant metastases in patients with oesophageal or gastric cardia cancer: a diagnostic decision analysis.*

Br. J. of Cancer (2007) – Volume 97- Pages 868-876

**6) Ng T; Vezeridis MP.**

*Advances in surgical treatment of esophageal cancer.*

J. Surg Oncol (2010) – Volume 101 - Pages 725-729

**7) Visbal AL; Allen MS; Miller DL et al.**

*Ivory-Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer.*

Ann Thorac Surg (2001) – Volume 71- Pages 1803-1808

**8) Orringer MB; Marshall B; Chang AC; et al.**

*Two thousands transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned.*

Ann Surg (2007) – Volume 246- Pages 363-372