

## Atitudinea terapeutică la pacienții cu tranșă de rezecție pozitivă (R1) după gastrectomii pentru cancer gastric

N. Nicolescu<sup>1</sup>, G. Molnár<sup>2</sup>, C. Iancu<sup>3</sup>, N. Al Hajjar<sup>3</sup>, O. Bălă<sup>3</sup>, D. Munteanu<sup>3</sup>, L. Vlad<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Municipal Aiud

<sup>2</sup>Clinica Chirurgie III, Spitalul Clinic de Urgență "Octavian Fodor", Cluj Napoca

<sup>3</sup>Clinica Chirurgie III, UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj Napoca

### Rezumat

**Introducere:** Tratamentul curativ al cancerului gastric presupune rezecții largi în limite oncologice și limfadenectomie D1,5 sau D2. Evidențierea, la examenul histopatologic microscopic al piesei de rezecție, a unei tranșe infiltrate malign poate schimba în mod nefavorabil prognosticul.

**Material și metodă:** Au fost studiate 135 cazuri de cancer gastric la care s-a efectuat intervenție chirurgicală cu intenție de radicalitate (rezecții gastrice și limfadenectomie) în perioada 2006-2007. La 3 pacienți cu early cancer și la 23 pacienți cu cancer gastric în diferite stadii examenul histopatologic a evidențiat una sau ambele tranșe de rezecție pozitive. Au fost eliminate din studiu cazurile cu stadiul IV la care rezecția s-a efectuat în scop paliativ.

**Rezultate:** Incidența tranșei de rezecție pozitivă a fost 19,25%. 88,46% dintre cazuri au fost cu tumori stadializate ca pT2 și pT3 și majoritatea tumorilor au fost slab diferențiate sau nediferențiate (G3 și G4). Metastazarea ganglionară (pN1 sau pN2) s-a evidențiat la 18 (69,23%) pacienții cu R1. Incidența complicațiilor la cazurile cu tranșă de rezecție infiltrată tumoral a fost de 15,38%, iar mortalitatea de 7,69%.

**Concluzii:** Prezența țesutului tumoral la nivelul tranșei de rezecție (rezecție R1) poate să scadă supraviețuirea. Atitudinea terapeutică la acești pacienți trebuie stabilită în funcție de mai mulți factori: categoria T și N, riscurile unei alte intervenții chirurgicale, acordul pacientului.

**Cuvinte cheie:** cancer gastric, tranșă de rezecție pozitivă, re-laparotomie

### Abstract

#### **Therapeutic attitude in patients with positive resection line involvement (R1) after gastrectomies for gastric cancer**

**Introduction:** The radical treatment of the gastric cancer consist in large gastric resections and lymphadenectomy. Resection line involvement at microscopic histopathological examination (R1) could change prognostic unfavorable.

**Material and methods:** They were 135 patients with gastric cancer operated between 2006-2007, with radical gastric resections and lymphadenectomy. In 3 patients with early gastric cancer and 23 patients with different stages of cancers, histopathological examination showed resection line involvement. From this study were eliminated the patients with stage IV cancers in whom resections were palliative.

**Results:** Incidence of positive resection line involvement was 19,25%. 88,46% of the tumors were staged pT2 and pT3 and the majority was poorly differentiated or undifferentiated (G3 and G4). Lymphatic involvement (pN1 or pN2) was demonstrated in 18 (69,23%) patients with R1. Perioperative complications were encountered in 15,38% of this patients, with 7,69% mortality.

**Conclusions:** Presence of tumoral tissue at resection line level could decrease survival in this patients. Therapeutic protocol in patients with resection line involvement (re-laparotomy with re-resection or surveillance) must be establish in accordance with several factors: T and N category, risks of another surgical interventions, patients acceptance.

**Correspondență:** Dr. Nicoleta Nicolescu  
Str. București nr. 62, Alba Iulia, jud. Alba  
E-mail: ninanicolescu@yahoo.com

**Key words:** gastric cancer, resection-line involvement, re-laparotomy

## Introducere

Singurul tratament curativ al cancerului gastric este cel chirurgical. Acesta, pentru ca principiile chirurgiei oncologice să fie respectate, presupune rezecții gastrice largi care să nu lase pe loc țesut tumoral macroscopic și microscopic (R0) și limfadenectomie riguroasă și omentectomie (1). Examenul histopatologic al piesei de rezecție trebuie să stabilească exact stadializarea TNM, gradul histopatologic (G) și absența sau prezența celulelor maligne la nivelul tranșei de rezecție (R0 sau R1). Numeroase studii au demonstrat că existența unei tranșe de rezecție pozitive poate influența în mod negativ prognosticul. Un studiu american (American College of Surgeons) a arătat că supraviețuirea globală la 5 ani s-a redus la 13% la pacienții cu R1 față de 35% la cei cu R0 (2). Un alt studiu efectuat pe o perioadă de 7 ani de Cascino et al. a demonstrat scăderea supraviețuirii după rezecții curative, de la 22 la 12 luni în prezența infiltrării cu celule maligne a tranșei de rezecție (3). Rezultate similare au fost obținute de alte studii europene, asiatice și americane (4). De aceea se impune stabilirea unei atitudini terapeutice pentru a diminua impactul negativ asupra prognosticului.

## Material și Metodă

Au fost studiate 187 cazuri de cancer gastric la care s-a intervenit chirurgical efectuându-se rezecții gastrice largi (cu tranșe de rezecție, macroscopic, libere de tumoră, respectând limitele de siguranță oncologică) și limfadenectomie în perioada 2006-2007, la Clinica Chirurgie III și Institutul Oncologic Cluj Napoca. Stadializarea s-a efectuat pe baza examinării histopatologice a pieselor de rezecție conform clasificării TNM, astfel încât au fost 14 pacienți cu early cancer (7,48%), 121 în stadiile II și III (64,70%) și 52 în stadiul IV (27,82%). Au fost eliminate din studiu cazurile din stadiul IV considerându-se că intervenția chirurgicală a fost paliativă, rămânând astfel 135 de cazuri la care tratamentul chirurgical s-a considerat a fi curativ.

## Rezultate

Din cele 135 cazuri luate în studiu, 14 (10,37%) au fost cu early cancer și 121 (89,62%) au aparținut stadiilor II și III. Rezultatele histopatologice microscopice ale pieselor de rezecție au evidențiat prezența celulelor tumorale la nivelul tranșei de rezecție la 26 (19,25%) cazuri. Numărul pacienților de sex masculin a fost aproape dublu (17, 65,38%) față de numărul pacienților de sex feminin (9, 34,4%). Vârsta variază în intervalul de 37-81 ani, iar media este de 63,42 ani.

R1 cu tranșă proximală pozitivă a fost evidențiată la 17 pacienți: 3 postgastrectomie polară superioară (1 tumoră localizată curbura mică și 2 juxtacardial), 4 postgastrectomii

subtotale (pentru tumori antrale) și 10 postgastrectomii totale (4 tumori corporeale și 6 localizate cardio-tuberozitar).

7 tranșe distale au fost microscopic infiltrate tumoral: 4 postgastrectomii subtotale (pentru 3 tumori antrale, 1 tumoră prepilorică), iar 3 postgastrectomii totale (pentru 2 tumori antrale și 1 tumoră corporeală).

În 2 cazuri rezultatele histopatologice au evidențiat ambele tranșe cu celule neoplazice, 1 postgastrectomie subtotală (tumoră antrală) și 1 postgastrectomie totală (tumoră corporeală).

Din cele 26 cazuri cu rezecții R1, luând în discuție invazia locală a tumorii (T din clasificarea TNM), 3 (11,53%) au fost cu pT1 (early cancer) și restul de 23 cazuri erau cu pT2 și pT3: 13 cazuri (50%) cu pT2 iar 10 pacienți (38,46%) cu pT3. Deci la 88,46% dintre pacienți tumora invadează musculara proprie sau subseroasa sau tumora depășește seroasa dar nu invadează organele adiacente.

Din cele 26 cazuri cu tranșă de rezecție pozitivă, urmărind invazia limfatică, 8 cazuri (30,76%) au fost cu pN0, metastazarea ganglionară (pN1 sau pN2) fiind prezentă la 18 (69,23%) pacienți.

Din punctul de vedere al gradului histopatologic (G), 1 caz (3,86%) a fost cu G2 (tumori moderat diferențiate), 7 pacienți (26,92%) erau cu G4 (tumori nediferențiate), iar la majoritatea s-a evidențiat G3 (tumori slab diferențiate), 18 cazuri (69,23%).

Complicațiile postoperatorii apărute au fost fistule pancreatice, bronhopneumonie, colecții pleurale, colecții subfrenice, șoc septic, MSOF, cele mai frecvente fiind fistulele de bont duodenal și cele anastomotice. Incidența complicațiilor la cazurile cu tranșă de rezecție pozitivă a fost la 4 cazuri (15,38%). La 2 dintre cazuri evoluția postoperatorie s-a complicat cu apariția fistulei de bont duodenal și a celei anastomotice eso-jejunale cât și a șocului septic și MSOF, aceștia au decedat (mortalitate 7,6%), la celelalte 2 cazuri au existat fistule de bont duodenal care s-au rezolvat prin tratament conservator.

Intervenția chirurgicală pentru obținerea unei rezecții R0 a fost propusă la toți pacienții cu rezecții R1 stadializați cu pT2N0 (6 cazuri) și pT3N0 (1 caz) și încă la un tânăr cu pT1N0. Reintervenția a fost acceptată și efectuată doar la 4 dintre aceștia (2 pacienți pT2N0, 1 caz cu pT3N0 și la cel cu pT1N0), toți cu tranșa proximală pozitivă după gastrectomii subtotale, efectuându-se gastrectomie totală.

Pacientul cu pT1N0 și cel cu pT3N0 au fost monitorizați 2 ani respectiv 16 luni fiind fără recidivă locală sau la distanță. Cele 2 cazuri cu pT2N0 nu au fost urmărite datorită necooperării pacienților.

Dintre cazurile la care nu s-a reintervenit chirurgical, s-a efectuat chimioterapie și radioterapie la 10 pacienți, dintre aceștia fiind urmăriți, pe diferite perioade de timp, doar 6. Un caz cu pT1N2 și alte două cu pT2N2 la controlul de la 9 luni nu aveau recidive locale sau generale. Alte două cazuri, pT2N0 și pT2N1 au prezentat metastaze hepatice la 9 luni după intervenția chirurgicală. Un pacient cu cancer gastric stadializat pT3N2 era cu carcinomatoză peritoneală, recidivă locală și metastaze hepatice la 6 luni postoperator și a decedat la 1 an după rezecția gastrică.

## Discuții

Conform criteriilor stabilite de UICC (International Union against Cancer) și de AJCC (American Joint Committee on Cancer), rezecția curativă (R0) este definită ca rezecția tumorii completată cu limfadenectomie astfel încât să nu rămână țesut tumoral rezidual macroscopic și microscopic. Dacă se evidențiază microscopic celule tumorale reziduale (la nivelul tranșei de rezecție), rezecția este clasificată ca R1 (5).

Incidența tranșei pozitive după rezecții gastrice pentru cancer gastric variază destul de larg (5-35%) (6). De aceea s-a încercat stabilirea unei linii de rezecție la nivelul esofagului, duodenului, la o anumită distanță de tumoră, care să ofere siguranța unei rezecții R0. Rezecția a 2 cm de esofag este în general suficientă dacă tumora este bine diferențiată, dar dacă tumora este nediferențiată este necesară excizia a 4-7 cm de esofag. La nivelul duodenului o linie rezecție la 2 cm de pilor pare să fie sigură din punct de vedere al lipsei celulelor tumorale, dar au fost descrise cazuri cu invazie submucoasă sau subseroasă și la 4 cm de pilor. Limitele de siguranță oncologică sunt aproximativ 5 cm proximal și distal de tumoră. Studii recente propun limite de siguranță mai mari, 6 cm cranial și 4 cm caudal de tumoră indiferent de localizarea acesteia (1,7).

Numeroase studii au demonstrat că dimensiunile și invazia în profunzimea peretelui gastric ale tumorii (T), prezența sau absența metastazării ganglionare (N) și gradul histopatologic (G) cresc riscul ca o rezecție să fie cu țesut tumoral rezidual la nivelul tranșei de rezecție (5,8).

Bozzetti et al raportează creșterea probabilității invaziei tumorale esofagiene, deci a rezecției R1, la pacienții la care tumora infiltrază seroasa (9). Songun et al demonstrează că invazia tumorală intramurală reprezintă un factor independent de risc pentru rezecții cu tranșă pozitivă iar Yokoda et al găsește că tumorile cu diametrul maxim mai mare de 5 cm măresc riscul unei rezecții R1, dimensiunea tumorii primare fiind un alt factor independent de risc (10,11). Cu cât tumorile sunt mai nediferențiate cu atât invadează mai mult peretele gastric, astfel că și probabilitatea unei rezecții cu tranșă pozitivă să crească.

Din cazuistica studiată pT1 a fost la 11,53 % dintre pacienți, restul de 88,46% fiind cu pT2 și pT3 (13 cazuri, 50% cu pT2 și 10 pacienți, 38,46% cu pT3).

Incidența rezecției cu margini pozitive este foarte scăzută (1,5%) pentru tumorile T1, early cancer, dar prognosticul este bun. Nagano et al au efectuat un studiu pe 288 cazuri cu early cancer la care în urma rezecției endoscopice (EMR) a rămas țesut tumoral rezidual (12). Deoarece urmărind acești pacienți nu a observat nicio recidivă, spune că pentru aceste cazuri este suficientă monitorizarea endoscopică. Alți autori susțin că opțiunea de monitorizare a pacienților cu T1 trebuie adoptată doar după o evaluare atentă a riscurilor unei reintervenții (5,7).

La pacienții cu T2 impactul negativ al tranșei pozitive asupra supraviețuirii este mult mai mare, indiferent de valoarea N. Asta demonstrează că prezența țesutului tumoral la nivelul tranșei de rezecție influențează prognosticul independent de valoarea N. De aceea se pledează pentru re-laprotomie când

tehnica este fezabilă (5,7).

Pacienții cu T3 la care tranșa de rezecție este pozitivă au un prognostic foarte rău. Atitudinea terapeutică este greu de stabilit mai ales că nu sunt dovezi că o re-rezecție ar îmbunătăți supraviețuirea, știut fiind faptul că recidiva apare mai frecvent prin metastazare la distanță. Doar în cazul T3 și N0, reintervenția ar putea avea un oarecare beneficiu (5,7). Dintre cazurile din studiu doar 1 pacient cu pT3N0, la care s-a și reintervenit chirurgical.

Riscul unei rezecții R1 este crescut la pacienții cu noduli limfatici pozitivi. În cazuistica studiată, din cele 26 cazuri cu tranșă de rezecție pozitivă, 8 cazuri (30,76%) au fost cu pN0, metastazarea ganglionară (pN1 sau pN2) fiind prezentă la 18 (69,23%) pacienți.

Prezența țesutului tumoral rezidual la nivelul tranșei de rezecție influențează prognosticul și în funcție de existența metastazării ganglionare. La pacienții cu N0, se observă creșterea frecvenței recidivei locale dacă tranșa de rezecție este pozitivă, scăzând astfel supraviețuirea. La cazurile cu N1 și N2 la care recidiva apare mai ales prin metastazare la distanță, prognosticul este aceleași indiferent de tipul de rezecție, R0 sau R1 (3,4,7,10).

Kim et al, în studiul efectuat pe cazurile cu tranșă de rezecție infiltrată tumoral au observat că supraviețuirea scade doar la pacienții cu  $\leq 5$  noduli limfatici pozitivi, la cei cu  $> 5$  noduli metastazați, evoluția bolii fiind determinată mai degrabă de prezența metastazelor ganglionare decât de pozitivitatea tranșei de rezecție (13).

Datorită faptului că tranșa de rezecție pozitivă înrăutățește prognosticul doar la pacienții cu N0, re-laparotomia ar avea indicație doar la acești pacienți și doar dacă s-ar putea obține o rezecție R0 (4,5,7,14).

În prezența tranșei de rezecție infiltrată tumoral, supraviețuirea la 5 ani este semnificativ redusă: 18% versus 45% (4). Cascinu et al printr-un studiu efectuat pe o perioadă de 7 ani, evidențiază o scădere a supraviețuirii de la 22 la 12 luni în prezența tranșei de rezecție pozitivă (3). Nakamura et al analizând supraviețuirea la 5 ani pe o cazistică de 10000 pacienți găsește o supraviețuire de 48,3% pentru pacienții cu R0 față de 18,7% pentru cei cu R1. Totodată, tot prin acest studiu demonstrează că prezența tranșei pozitive nu influențează prognosticul la pacienții cu early cancer și cu N0 (15).

Aceste date pot să sublinieze importanța depunerii oricărui efort pentru realizarea unei rezecții curative fără țesut tumoral rezidual. Conform datelor din diferite studii, 20% din cazuri sunt rezecții inadecvate în ciuda faptului că este bine cunoscut impactul negativ al tranșei de rezecție pozitive asupra prognosticului (4).

O atenție deosebită trebuie avută la acești pacienți și la prelucrarea piesei operatorii în serviciile de prosectură, marginile microscopice pozitive pot fi datorate unei recoltări inadecvate la includerea în blocul de parafină, la această eroare putând fi „părtaș” și chirurgul care postoperator a deschis piesa nemarcând corect marginile distală și proximală. Evoluția bună a celor 3 cazuri la care nu s-a reintervenit și care nu au prezentat recurența bolii la câteva luni de la intervenție poate fi explicată și prin astfel de erori. De asemenea, a existat un caz (ce nu a

făcut parte din acest studiu) la care după totalizarea gastrectomiei tranșa initial considerată pozitivă a fost găsită indemnă.

Considerăm ca și atitudine corectă în cazurile cu rezecție R1, o eventuală reexaminare anatomopatologică a piesei, indicație de reintervenție la pacienții selectați la care nu se poate exclude nici astfel tranșa pozitivă precum și o monitorizare corectă a celor care din diferite motive nu sunt candidați la reintervenție.

## Concluzii

Dimensiunile tumorii, stadializarea T și N și gradingul histopatologic cresc riscul ca tranșa de rezecție să fie infiltrată tumoral. Tranșa de rezecție pozitivă reprezintă un factor de prognostic independent asociat cu scăderea supraviețuirii la pacienții cu T2 și la cei cu N0, în aceste cazuri re-laparotomia este indicată dacă se poate realiza o rezecție R0. La pacienții cu T3 sau cu metastazare ganglionară (N1, N2) prognosticul este același indiferent de prezența sau absența țesutului tumoral la nivelul tranșei de rezecție, recurența bolii realizându-se prin metastazare la distanță. Pentru că tranșa de rezecție pozitivă înrăutățește prognosticul doar la pacienții cu N0, re-laparotomia ar avea indicație doar la acești pacienți și doar dacă s-ar putea obține o rezecție R0. Pentru stabilirea unei atitudini terapeutice cât mai corecte față de aceste cazuri, cu scopul îmbunătățirii supraviețuirii, este necesară o monitorizare mai riguroasă a acestor pacienți în ciuda necomplianței lor.

## Bibliografie

1. Copotioiu C, Scorbură O, Popescu I. Tumorile maligne ale stomacului. În: Popescu I, editor. *Tratat de chirurgie. Volumul VIII. Partea IB*. București: Editura Academiei Române; 2008. p. 1351-1365.
2. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel H, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1993;218(5):583-92. Comment in: *Ann Surg*. 1993;218(5):579-82.
3. Sano T, Mudan SS. No advantage of reoperation for positive resection margins in node positive gastric cancer patients? *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(6):283-4. Comment on: *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(6):291-3.
4. Cascinu S, Giordani P, Catalano V, Agostinelli R, Catalano G. Resection-line involvement in gastric cancer patients undergoing curative resections: implications for clinical management. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(6):291-3. Comment in: *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(6):283-4.
5. Sun Z, Li DM, Wang ZN, Huang BJ, Xu Y, Li K, et al. Prognostic significance of microscopic positive margins for gastric cancer patients with potentially curative resection. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3028-37. Epub 2009 Jul 22. Comment in: *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):943-5. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):946.
6. Shen JG, Cheong JH, Hyung WJ, Kim J, Choi SH, Noh SH. Influence of a microscopic positive proximal margin in the treatment of gastric adenocarcinoma of the cardia. *World J Gastroenterol*. 2006;12(24):3883-6.
7. Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, De Manzoni G, Natalini G, Kurihara H, et al. Resection line involvement after gastric cancer surgery: clinical outcome in nonsurgically retreated patients. *World J Surg*. 2008;32(12):2661-7.
8. Hallissey MT, Jewkes AJ, Dunn JA, Ward L, Fielding JW. Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. *Br J Surg*. 1993;80(11):1418-20.
9. Bozzetti F, Bonfanti G, Bufalino R, Menotti V, Persano S, Andreola S, et al. Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer. *Ann Surg*. 1982;196(6):685-90.
10. Songun I, Bonenkamp JJ, Hermans J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur J Cancer*. 1996;32A(3):433-7.
11. Yokota T, Sawai K, Yamaguchi T, Taniguchi H, Shimada S, Yoneyama C, et al. Resection margin in patients with gastric cancer associated with esophageal invasion: clinicopathological study. *J Surg Oncol*. 1993;53(1):60-3.
12. Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, Seto Y, Fujisaki J, Yamaguchi T, et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2005;8(3):149-54.
13. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1998;1(2):125-133.
14. Hallissey MT, Jewkes AJ, Dunn JA, Ward L, Fielding JW. Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. *Br J Surg*. 1993;80(11):1418-20.
15. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer*. 1992;70(5):1030-7.