

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale

**IL TRATTAMENTO CHIRURGICO
DEL CARCINOMA GASTRICO.
ANALISI DI UN'ESPERIENZA
QUARANTENNALE:
CONFRONTO TRA PERIODI**

Relatore: Chiar.mo Prof. Diego FOSCHI
Correlatore: Chiar.mo Prof. Giancarlo ROVIARO

Tesi di Specializzazione del
Dott. Luca DESPINI
Matricola n. S52666

Anno Accademico 2007 – 2008

A mia moglie

Sommario

Introduzione.....	4
Anatomia Chirurgica.....	5
Anatomia Microscopica.....	9
Anatomia Patologica.....	10
Trattamento Chirurgico.....	19
Risultati in Letteratura.....	37
Nostra Esperienza.....	41
Casistica Precedente di Confronto.....	49
Conclusioni.....	60
Bibliografia.....	62

Introduzione

La chirurgia nel trattamento del Carcinoma gastrico è la principale metodica terapeutica; la terapia medica e radiante stanno offrendo interessanti risultati nell'ambito di vari studi clinici (35, 44, 46, 67, 79, 110, 111, 112, 115, 116, 122, 123).

Nelle fasi in cui la neoplasia ha localizzazione mucosa, l'intervento chirurgico ha concrete possibilità terapeutiche; l'esperienza degli Autori in Giappone, paese in cui questa neoplasia ha alta incidenza e dove viene posta diagnosi allo stadio iniziale nel 40% dei casi (8), ha dimostrato che il trattamento chirurgico solo se associato ad una diagnosi precoce offre buone possibilità di guarigione e sopravvivenza (91).

Argomento di questa tesi è il trattamento chirurgico del cancro gastrico, intendendo con ciò i carcinomi insorgenti nelle regioni di fondo, corpo e antro-piloro dello stomaco, allo scopo di valutare l'efficacia terapeutica di tale trattamento ed i problemi ad esso legati. Il carcinoma del cardias è stato escluso dalla trattazione ed i pazienti operati per tumori gastrici ivi localizzati estromessi dalla casistica considerata, in quanto tale neoplasia ha trovato negli ultimi anni (55, 72) una collocazione separata per le sue peculiari caratteristiche.

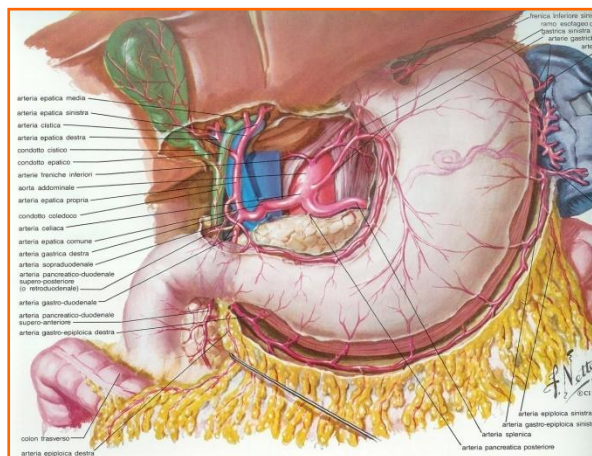
cola curva dello stomaco e termina anastomizzandosi a pieno canale con l'arteria gastrica destra; durante il decorso dà origine a sei, otto rami che vanno alla piccola curva. Nella chirurgia del cancro viene solitamente legata e sezionata all'origine.

L'arteria gastrica destra origina dall'arteria epatica e forma con l'arteria gastrica sinistra l'arco arterioso della piccola curva. La legatura e sezione viene eseguita sul bordo superiore del duodeno. Talora una o due arteriose sopraduodenali necessitano di una emostasi accessoria.

Le due arterie gastroepiploiche costituiscono il circolo arterioso della grande curva o della metà sinistra dello stomaco. La gastroepiploica destra origina dall'arteria epatica e si anastomizza a pieno canale con la gastroepiploica sinistra che deriva dall'arteria splenica; insieme decorrono nello spessore del legamento gastrocolico, dando numerosi rami alla grande curva.

L'arteria splenica emette nel suo terzo distale da 2 a 10 arterie gastriche brevi per il fondo dello stomaco e, da uno dei suoi rami di divisione terminale, l'arteria gastroepiploica sinistra.

L'arteria gastroduodenale origina nel 75% dei casi dall'epatica comune e vascolarizza lo stomaco mediante piccoli rami diretti (da uno a tre) e spesso mediante un grosso ramo pilorico.



Le arterie secondarie comprendono l'arteria sopraduodenale (di derivazione varia), l'arteria pancreaticoduodenale superiore (ramo terminale dell'arteria gastroduodenale), l'arteria retroduodenale (dalla gastroduode-

nale), l'arteria pancreatica posteriore (origine varia), l'arteria pancreatica traversa (dalla pancreatica posteriore) e l'arteria frenica inferiore sinistra.

La parete gastrica risulta in tal modo abbondantemente irrorata, mediante una fitta rete anastomotica a livello sottomucoso e sottosieroso.

Le vene dello stomaco seguono il decorso dell'arterie e non presentano particolarità di interesse chirurgico. Esse sono rami afferenti al sistema portale, sia direttamente che attraverso la vena splenica e mesenterica superiore.

In sede iuxtacardiale si anastomizzano con le vene esofagee, rappresentando un sistema di comunicazione delle azygos (e quindi del circolo cavale) con il sistema portale. Lo schema di vascolarizzazione dello stomaco non è comunque fisso, ma può presentare variazioni individuali (68).

Drenaggio linfatico

La linfa proveniente dalle pareti gastriche si raccoglie in un denso plesso sottoperitoneale di vasi che decorre sulle facce anteriore e posteriore dello stomaco scorrendo in direzione della grande e della piccola curvatura.

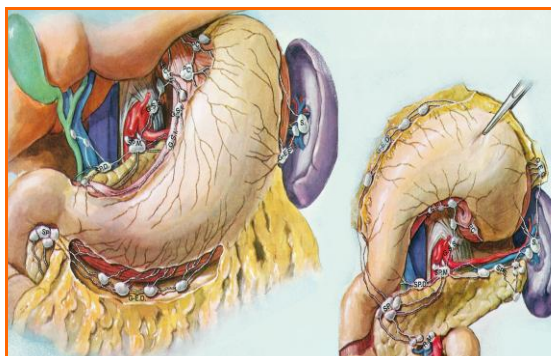
Sulla parte superiore della piccola curva sono situati i linfonodi gastrici superiori, collegati ai linfonodi paracardiali che circondano il cardias.

Sopra il piloro vi è un piccolo gruppo di linfonodi sovrapilorici.

Sulla grande curva, lungo l'arteria gastroepiploica destra vi sono i linfonodi gastroepiploici di destra o linfonodi gastrici inferiori.

Sotto il piloro vi è un gruppo di linfonodi sottopilorici.

Vi sono poi alcuni piccoli linfonodi gastroepiploici sinistri e i linfonodi gastrosplenici sulla grande curva vicina alla milza.



Per semplificare si può fare una distribuzione tra quattro diverse aree di drenaggio nelle quali scorre la linfa gastrica:

Zona 1 - la linfa delle parti superiori delle pareti anteriore e posteriore dello stomaco a sinistra drena attraverso il linfonodi gastrici superiori e paracardiali. Da qui i vasi gastrici sinistri la linfa si porta verso il tronco celiaco a livello dei linfonodi gastrici superiori sinistri, posti sul pilastro sinistro del diaframma.

Zona 2 - la regione pilorica dello stomaco, nella zona della piccola curva, scarica la sua linfa nei linfonodi soprapilorici e da qui in quelli soprapancreatici destri.

Zona 3 - la linfa proveniente dalla regione del fondo, presso la grande curva, scorre lungo i vasi linfatici del legamento gastro-splenico verso i linfonodi soprapancreatici sinistri, direttamente o attraverso i linfonodi gastroepiploici sinistri o anche gli splenici.

Zona 4 - la linfa proveniente dalla porzione distale del corpo dello stomaco presso la grande curva e dalla regione pilorica si raccoglie nei linfonodi gastroepiploici destri; da qui ai linfonodi sottopilorici, davanti alla testa del pancreas, dietro e sotto il piloro. A questi linfonodi si portano anche alcuni linfatici provenienti dalla parte della grande curva adiacente al piloro. Dai linfonodi sottopilorici la linfa drena ai linfonodi soprapancreatici destri.

Dai linfonodi gastrici superiori sinistri (zona 1), dai soprapancreatici destri (zona 2 e zona 4) e dai soprapancreatici sinistri (zona 3), il flusso linfatico va ai linfonodi celiaci e da qui verso il dotto toracico che prima di gettarsi nella vena succlavia sinistra, riceve il tronco linfatico succlavio sinistro (68). Nei casi di tumore gastrico talvolta possono svilupparsi metastasi palpabili nei linfonodi sovraclaveari sinistri (segno di Wirchow o Troiser) (55).

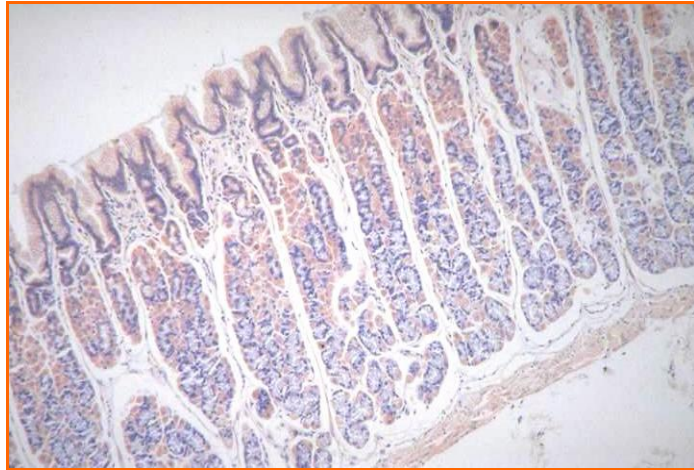
Innervazione gastrica

Simpatica e parasimpatica:

- le fibre simpatiche derivano dai nervi splancnici ed originano dal plesso celiaco;
- le fibre parasimpatiche provengono dal vago destro e sinistro, con ramificazioni variabili. Rivestono interesse chirurgico (55).

Anatomia Microscopica

La parete gastrica è costituita da quattro strati: mucosa, sottomucosa, muscolare e sierosa.



La mucosa presenta una plicatura per l'azione della muscolaris mucosae; l'epitelio di rivestimento si distingue in superficiale e ghiandolare.

Le ghiandole gastriche sono morfologicamente differenti a seconda della localizzazione e del secreto:

- le ghiandole cardiacali sono di tipo tubulare composto e secernono glicoproteine neutre;
- le ghiandole di corpo e fondo secernono mucoproteine e bicarbonato di sodio (cellule mucoidi), pepsinogeno (cellule principali) e acido cloridrico (cellule parietali);
- le ghiandole antropiloriche secernono gastrina (cellule mucose e mucoidi).

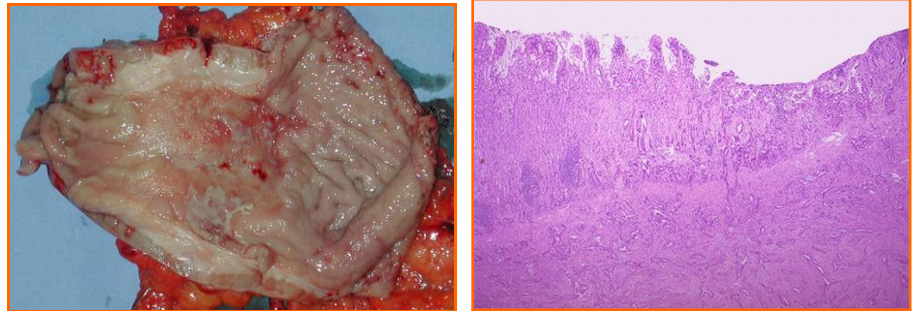
La sottomucosa, costituita da tessuto connettivo lasso e fibre elastiche, contiene i vasi che nutrono la mucosa, i linfatici ed i plessi venosi.

La muscolare è costituita da cellule lisce ed ha 3 strati: l'esterno longitudinale, il medio circolare, e l'interno obliquo.

La sierosa ricopre sia anteriormente che posteriormente lo stomaco, continuandosi con i legamenti peritoneali (68).

Anatomia Patologica

L'adenocarcinoma rappresenta circa il 90% dei tumori maligni dello stomaco.



Di una certa frequenza sono i linfomi (3-5%), più frequentemente di tipo non Hodgkin. I sarcomi, gli endoteliomi gastrici ed i carcinoidi sono rari.

Sebbene i carcinomi gastrici possano originare in qualsiasi area dello stomaco, anche in multifocalità, le sedi più frequenti sono rappresentate dall'antro piloro (50-60%), dal cardias (10%), dall'organo in toto (10%); nei restanti casi la neoplasia si localizza nelle zone residue. La piccola e la grande curva sono interessate nel 40% e nel 12% dei casi rispettivamente; la parete anteriore e posteriore sono interessate con minore frequenza. Localizzazione elettiva è pertanto la piccola curva in sede antro-pilorica.

Istologicamente tutti i carcinomi gastrici sono composti fondamentalmente da 2 tipi di cellule: metaplastiche intestinali mucosecernelenti, o cellule mucose gastriche; talora si repertano forme miste. Le cellule di tipo intestinale contengono in sede apicale ampi vacuoli di muco ed orsetti a spazzola con numerosi microvilli rivestono talvolta la loro superficie verso il lume. Le cellule mucose gastriche hanno le caratteristiche microscopiche di quelle della superficie mucosa delle fossette gastriche.

In carcinomi ben differenziati questi 2 tipi cellulari sono facilmente evidenziabili, ma con la perdita della differenziazione e la progressiva anaplasia, gli aspetti caratteristici delle cellule scompaiono (78).

Classificazione

Il carcinoma gastrico è stato suddiviso in base agli aspetti macroscopici, istogenetici e del tipo di infiltrazione e di estensione, dunque di evolutività. Si descriveranno brevemente alcuni metodi di classificazione (10).

Classificazione dell'Early Gastric Cancer

Questo tipo di cancro gastrico va distinto dal cancro avanzato per la sua prognosi più favorevole, con una sopravvivenza dopo l'intervento che, dai dati della letteratura, specie giapponese (70) può raggiungere il 90% a cinque anni.

Istologicamente l'EGC è definito come un carcinoma con invasione limitata o alla mucosa (tipo M) o alla sottomucosa (tipo SM) della parete gastrica. Queste lesioni possono essere protrudenti (tipo 1), superficiali (tipo 2), scavate (tipo 3). Il tipo 2 può essere suddiviso nei sottotipi rilevato (2 A), piatto (2 B), depresso (2 C).

All'EGC possono corrispondere due tipi di tumore, una forma che è dal punto di vista biologico relativamente stabile ed una che mostra una precoce invasione della parete gastrica in profondità.

Su queste considerazioni si basa la classificazione di Kodama (51), che ha proposto una suddivisione dell'EGC in 4 tipi: due tipi di EGC superficiale, "small" (fino a 4 cm di diametro) e "super" (più di 4 cm di diametro), un tipo penetrante ed una forma mista.

Classificazione di Borrmann

E' una classificazione del cancro avanzato che ha tuttora valore per chirurghi, radiologi, ed endoscopisti; suddivide microscopicamente il cancro gastrico in 4 tipi:

- Tumore vegetante nel lume gastrico con aspetto nodulare, a cavolfiore o a fungo; possono essere ulcerati in superficie.
- Tumore ulcerato con bordi elevati e margini distinti, non infiltranti.

- Tumore scavato con bordi indistinti e margini infiltrati, con possibili ulcerazioni focali.
- Tumore infiltrante diffuso, senza ulcerazioni.

I tipi 1 e 2 hanno cellule differenziate, in grado di formare strutture ghiandolari; i tipi 3 e 4 hanno cellule meno differenziate, incapaci di dare origine a strutture ghiandolari. Questi tumori a crescita infiltrativa possono dare il quadro noto come “linite plastica” o “stomaco a bottiglia di cuoio”.

Classificazione istologica dell’OMS (1977)

Descrive 5 varietà principali di carcinoma gastrico, basandosi sulle caratteristiche citologiche ed architetturali; non tiene però conto dell’istogenesi e dei requisiti clinici del tumore:

- Tubulare
- Papillare
- Mucinoso
- Anello con castone
- Indifferenziato

Classificazione di Lauren (1965)

Distingue due varietà, “intestinale” e “diffuso”.

La varietà intestinale presenta la struttura di un adenocarcinoma tubulare o papillare ben differenziato; è solitamente associato con estesa metaplasma intestinale della mucosa gastrica, rientra nei tipi 1 o 2 di Borrmann, insorge in gruppi di pazienti ad età avanzata, con preponderanza maschile, nei paesi ad elevata incidenza, essendo probabilmente più legato a fattori carcinogenetici ambientali.

La varietà diffusa è costituita da cellule indipendenti mucosecipienti o “ad anello con castone”; cresce infiltrando diffusamente la parete gastrica, corrisponde ai tipi 3 e 4 di Borrmann, è più frequente in pazienti giovani, dà più frequentemente metastasi peritoneali ed ha prognosi peggiore (76).

I tumori che non rientrano in queste due categorie sono definiti “inclassificati”.

Secondo alcuni autori, nei tumori circoscritti di tipo intestinale della regione antrale, una resezione gastrica limitata potrebbe essere curativa, mentre una diagnosi bioetica di tipo diffuso dovrebbe essere seguita da una gastrectomia totale quando possibile (10, 76).

Classificazione di Ming

Basata sull'uso del microscopio a scansione, prende in considerazione le modalità di accrescimento del tumore e distingue un tipo a crescita "espansiva" ed uno a crescita "infiltrativi". Il tipo espansivo ha crescita coesiva con formazione di noduli o masse di elementi ghiandolari, mentre il tipo infiltrativo invade rapidamente e diffusamente il tessuto circostante.

Il tipo espansivo è più frequente, correlabile con i tipi 1 e 2 di Borrmann ed al tipo intestinale di Lauren. Il tipo infiltrativi è correlabile al tipo diffuso di Lauren ed è a prognosi peggiore.

E' possibile classificare il tumore secondo Ming solo tramite l'esame del pezzo operatorio.

Altre classificazioni

Haraguchi (40), Talora (88), Ooi (69), Fiocca (26) ed altri ancora hanno differenziato il carcinoma gastrico in base alle sue caratteristiche ultrastrutturali, immunoistochimiche, enzimatiche, neuroendocrine.

Classificazione TNM

Questa classificazione descrive l'estensione anatomica del tumore basandosi sulla valutazione di 3 componenti:

T	Tumor
N	Nodes
M	Metastases

La classificazione è la seguente:

TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ - tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria

T1	Tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa
T2	T2a: invade muscolare propria T2b: invade sottosierosa
T3	Tumore che infiltra la sierosa senza invasione delle strutture adiacenti
T4	Tumore che invade le strutture adiacenti
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Da 1 a 6 linfonodi regionali con metastasi
N2	Da 7 a 15 linfonodi regionali con metastasi
N3	Oltre 15 linfonodi regionali con metastasi
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

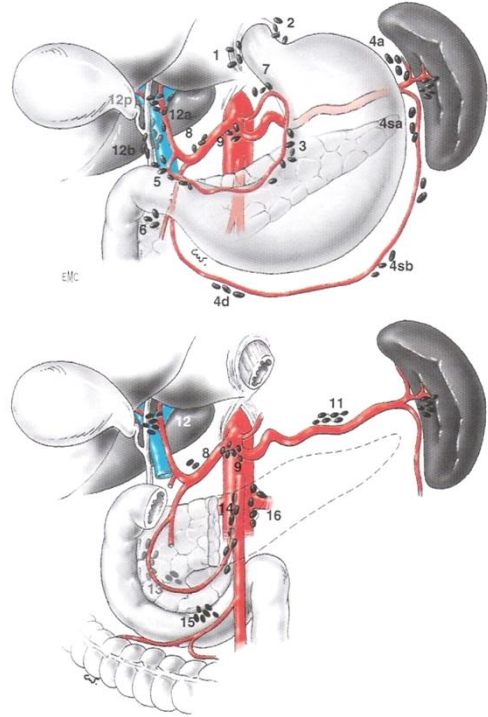
Analoga alla classificazione TNM è la classificazione postchirurgica pTNM che si basa sui dati raccolti prima del trattamento chirurgico integrati o modificati da quelli ottenuti con la chirurgia e gli esami del pezzo operatorio (93). La suddivisione in stadi secondo la classificazione TNM risulta essere la seguente:

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadio II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadio IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Stadio IIIB	T3	N2	M0
Stadio IV	T4	N1,2,3	M0
	T1,2,3	N3	M0
	Ogni T	Ogni N	M1

Classificazione secondo la JRSGC (94)

La JRSGC ha suddiviso le stazioni linfonodali possibili sedi di metastasi di carcinoma gastrico in 18 gruppi, 16 addominali e 2 toracici:

1. PARACARDIALI DX
2. PARACARDIALI SX
3. PICCOLA CURVA
4. GRANDE CURVA
5. SOVRAPILORI
6. SOTTOPILORICI
7. ART. GASTRICA SX
8. ART. EPATICA COMUNE
9. TRONCO CELIACO
10. ILO SPLENICO
11. ART. SPLENICA
12. LEG. EPATODUODENALE.
13. RETROPANCREATICI
14. ART. MESENTERICA SUP.
15. ART. COLICA MEDIA
16. AORTA ADDOMINALE
17. PARAESOFAGEI INF. TORACICI
18. DIAFRAMMATICI



Lo stomaco viene quindi suddiviso in terzo superiore o zona C, terzo medio o zona M, e terzo inferiore o zona A.

Se la neoplasia primitiva è in zona C sono del gruppo 1 le stazioni n° 1, 2, 3, 4; del gruppo 2 le n°5, 6, 7, 8, 9, 10; del gruppo 3 le n° 12, 13, 14, 17, 18.

Se la neoplasia primitiva è in zona M sono del gruppo 1 le stazioni n° 1, 3, 4, 5, 6; del gruppo 2 le n°2, 7, 8, 9, 10, 11; del gruppo 3 le n° 12, 13, 14.

Se la neoplasia primitiva è in zona A sono del gruppo 1 le stazioni n° 3, 4, 5, 6; del gruppo 2 le n°1, 7, 8, 9; del gruppo 3 le n° 2, 10, 11, 12, 13, 14.

In caso di neoplasie sconfinanti si effettua l'associazione tra i gruppi relativi alle zone contigue.

Se è coinvolto lo stomaco in toto sono di gruppo 1 le stazioni dalla 1 alla 6, di gruppo 2 quelle dalla 7 alla 11 e di gruppo 3 le rimanenti.

L'assenza di metastasi linfonodali viene classificata come N0; N1, N2, N3 in caso di metastasi riferiti ai gruppi sopraccitati e N4 indica il coinvolgimento delle stazioni 15 e 16 (vedi sotto).

Da queste suddivisioni deriva anche la definizione del parametro D, che indica l'estensione della linfadenectomia chirurgica: con D0 si indica una linfadenectomia che include solo parzialmente i linfonodi di gruppo 1 relativi alla sede del tumore; D1 è la rimozione completa dei linfonodi di tale gruppo; D2 comprende la rimozione dei linfonodi di gruppo 1 e 2; D3 è la rimozione completa dei linfonodi di tutti e 3 i gruppi e D4 anche dei linfonodi delle stazioni 15 e 16.

Secondo la JRSGC la rimozione assolutamente curativa si ha se $D > N$ (45).

Definizione del parametro N (JRSGC)

Definisce il livello dei linfonodi metastatici in base alla sede del tumore:

N0	Assenti
N1	1° livello
N2	2° livello
N3	3° livello
N4	4° livello

Definizione del parametro R (JRSGC)

Indica la presenza di residui tumorali dopo il trattamento.

RX	Non può essere accertata la presenza di residui
R0	Assenza di tumore residuo
R1	Presenza microscopica di tumore residuo
R2	Presenza macroscopica di tumore residuo

Definizione del parametro S (JRSGC)

Definisce l'infiltrazione della tonaca sierosa.

S0	Assente
S1	Sospetta
S2	Certa
S3	Invasione delle strutture contigue

Definizione di altri parametri (JRSGC)

Il parametro P definisce il grado di metastasi peritoneali ed il parametro H il grado delle metastasi epatiche.

P0	Assente
P1	Adiacenti allo stomaco (spazio sovramesocolico, diaframma)
P2	Distanti ma limitate (Ovaio)
P3	Diffuse
H0	Assenti
H1	Limitate a un solo lobo
H2	Diffuse ai 2 lobi, ma limitate
H3	Massive

Modalità di disseminazione

Il carcinoma gastrico può dare metastasi per contiguità, per via linfatica, per via ematica, per via endoperitoneale.

L'estensione transparietale del cancro gastrico per contiguità si ha al pancreas, al fegato, al colon, alla colecisti etc.; nei casi avanzati può essere difficile stabilire l'origine primitiva del tumore.

Le propagazioni a distanza sono precoci e frequenti soprattutto per la via dei linfatici, vengono raggiunti dapprima i linfonodi regionali che drenano il territorio in cui si sviluppa primitivamente la neoplasia, quindi il tumore si estende ai linfonodi delle catene addominali, parapancreatiche, lomboaortiche, dell'ilo epatico e periesofagee, fino alla dimostrazione di metastasi palpabili nella fossa sovraclaveare, dove sfocia il dotto toracico ("Segno di Troiser"). La diagnosi di EGC non esclude la presenza di metastasi linfonodali; uno studio giapponese riferisce della presenza di metastasi linfonodali nel 5.3% dei carcinomi intramucosi e nel 19.6% dei carcinomi intra e sottomucosi (41). Soga ha dimostrato che in presenza di una neoplasia vegetante la percentuale di interessamento linfonodale si aggira intorno al 23%, in presenza di una neoplasia ulcerata è del 70%, in presenza di una neoplasia infiltrante è dell'87% (81), mentre numerosi autori (9, 64) eviden-

ziano un grado di coinvolgimento linfatico maggiore per i tumori di tipo “diffuso” rispetto a quelli di tipo “intestinale” secondo Lauren ed una più frequente metastatizzazione per via linfatica per i carcinomi più indifferenziati ed anaplastici rispetto agli adenocarcinomi meglio differenziati che metastatizzerebbero più facilmente per via ematica (10). Le metastasi per via ematica sono frequenti soprattutto nel fegato, primo filtro del sangue portale; da qui possono propagarsi ai polmoni e, qualora venga attraversato, nello scheletro.

Le metastasi endoperitoneali avvengono soprattutto attraverso la rete linfatica intramurale dello stomaco, che permette al tumore di affiorare alla sierosa perigastrica e quindi propagarsi nella cavità dell’addome; tale meccanismo è anche indiziato nella genesi delle metastasi elettive nelle ovaie, dove, anche in assenza di carcinosi peritoneale, possono insediarsi tumori secondari mono o bilaterali di provenienza gastrica (tumori di Krukenberg) (78).

Trattamento Chirurgico

Gli interventi che si possono realizzare nella chirurgia del cancro gastrico vengono distinti in interventi di exeresi, con intendimento di radicalità in senso oncologico, e interventi palliativi, che potranno essere di exeresi o di derivazione (55, 72). In alcuni casi per altro, anche la palliazione non è realizzabile e l'intervento si limita alla sola esplorazione.

La strategia chirurgica non può essere definita curativa se sussistono condizioni quali carcinosi peritoneale plurifocale, ascite, metastasi epatiche multiple, invasione per contiguità di più organi adiacenti (14, 16, 18, 55, 72). L'infiltrazione di tronchi vascolari "maggiori", quali per esempio l'arteria epatica, il tronco celiaco, l'aorta stessa, è anch'essa una controindicazione all'intervento (72).

Altra condizione da soddisfare per definire l'intervento curativo è l'assenza di invasione neoplastica microscopica dei margini di sezione; la revisione della letteratura (15, 73) dimostra che l'infiltrazione dei margini di sezione è più frequente a livello dell'esofago e del moncone gastrico rispetto al duodeno; la maggior parte degli autori ammette che una distanza di 5-7-9 cm del margine dalla neoplasia può considerarsi di sicurezza (16, 55, 72).

In caso di metastasi singole o di infiltrazione di singoli organi contigui può essere valutata l'opportunità di una metastasectomia e di una resezione della porzione di organo infiltrato (fegato, colon trasverso, mesocolon, pancreas, milza, parete addominale anteriore (55, 14, 18).

Per quel che riguarda la palliazione, anche questa è dettata da regole molto precise: di fronte a complicanze quali perforazione, emorragia, blocco del transito alimentare, l'intervento ha indicazione assoluta; di fronte poi ad una situazione clinica non più suscettibile di terapia chirurgica curativa, l'indicazione sussiste se l'intervento può offrire un miglioramento della qualità della vita residua: come segnalato in letteratura infatti (92), anche un intervento palliativo può prolungare notevolmente la sopravvivenza del paziente.

Resezione gastrica distale: tempo demolitivo

Il paziente è posizionato in decubito supino.

I tempi dell'intervento sono i seguenti:

- Incisione mediana xifo-ombelicale.
- Accurata esplorazione di tutti i visceri addominali, per valutare l'estensione della malattia, locoregionale e a distanza.
- Scollamento colo-epiploico che comincia nell'angolo destro del colon e procede fino ad aprire ampiamente la retrocavità degli epiploon. L'interruzione dell'epiploon avviene sul lato destro in alto al di sotto del duodeno, mediante legatura dei vasi gastroepiploici destri e, a sinistra, a livello dei primi due vasi brevi incontrati e delle connessioni con il legamento spleno-colico.
- Sezione e legatura dei vasi pilorici; in questo tempo, con la sezione del legamento epato-duodenale, possono venire asportati i sottostanti linfonodi sopra-pilorici.
- Mobilizzazione del duodeno, allontanandosi dal piloro di almeno 3, 4 cm; talora può essere utile lo scollamento duodenale secondo Kocher. Il duodeno viene poi sezionato mediante TA 30 o GIA; si scopre così la doccia duodeno-pancreatica, sede dell'arteria gastroduodenale e dei linfonodi sotto e retro-pilorici.
- Ribaltato lo stomaco verso l'alto si procede alla legatura della vena e dell'arteria gastrica sinistra; nel sezionare il legamento gastro-epatico, va riconosciuta l'eventuale presenza dell'arteria epatica accessoria che va risparmiata.
- Controllo della catena linfoghiandolare dell'arteria splenica sul bordo superiore del pancreas ed asportazione di eventuali linfonodi sospetti.
- Linfadenectomia della catena epatica.
- Resezione gastrica, incidendo almeno 7-9 cm. Al di sopra del tumore con asportazione dei 2/3 o 4/5 dello stomaco. Questo tempo viene eseguito con TA 90.

- Ricostruzione della continuità del canale alimentare (vd. sotto).

Gastrectomia totale: tempo demolitivo

Il malato è in decubito supino, in posizione leggermente declive, con un cuscino posto sotto la base del torace per sollevare la regione epigastrica.

La via di accesso solitamente consiste in una laparotomia mediana sopraombelicale che raggiunge la parte inferiore dello sterno; nel caso in cui l'angolo fra le arcate costali sia molto stretto è preferibile eseguire l'exeresi del processo tifoideo (55); in alternativa può essere praticata una laparotomia trasversale superiore ad arco con prolungamento mediano superiore; occorre comunque tenere in considerazione la possibilità di dovere trasformare al bisogno la laparotomia in una toraco-freno-laparotomia (72).

I tempi dell'intervento sono i seguenti sono sovrapponibili a quelli della già descritta gastroresezione. In più:

- Legatura e sezione di tutti i vasi gastrici brevi
- Esposizione dell'esofago: dopo aver inciso il peritoneo l'esofago viene mobilizzato digitalmente, isolato e sospeso in fettuccia.
- Vagotomia tronculare ed asportazione delle stazioni linfonodali periesofagee.
- Transezione dell'esofago ed asportazione dello stomaco.

Gastrectomia totale allargata: tempo demolitivo

Questa comprende in blocco lo stomaco, 2 cm circa di esofago e duodeno, corpo e coda del pancreas e milza con epiploon; in questo caso la linfoadenectomia viene condotta fino alle catene epatica, gastroduodenale, preaortica e renale (6). L'intervento può essere ulteriormente ampliato con

la exeresi di altri visceri contigui (fegato sinistro, colon traverso) che fossero eventualmente interessati dalla neoplasia.

Linfoadenectomia, splenectomia

L'asportazione dei tessuti linfatici, dei legamento e della milza che si può eseguire sia in corso di resezione che di gastrectomia viene effettuata in 3 tempi chirurgici:

- con lo stomaco si asportano le stazioni linfonodali limitrofe.
- con l'asportazione della milza, piccolo e grande omento si asportano anche i tessuti linfatici e vascolari che potrebbero essere stati infiltrati da cellule neoplastiche per contiguità o per via linfo-ematogena.
- dopo l'asportazione dello stomaco si rimuovono i tessuti linfatici retro e perigastrici localizzati lungo i tronchi vascolari maggiori e nelle zone di confine come duodeno, pancreas, ilo epatico e mesentere superiore.

Nella gastrectomia totale associata a linfoadenectomia si reperiscono generalmente circa 25-45 linfonodi (55).

Solo la gastrectomia totale allargata consente anche l'asportazione dei linfonodi dell'ilo splenico e dei paracardiali di sinistra, mentre la resezione gastrica distale non permette l'asportazione di tali stazioni linfonodali (18).

La milza viene asportata separatamente o in blocco con il legamento gastrosplenico e lo stomaco. Può essere effettuata con approccio anteriore o posteriore (55); in questo secondo caso si disloca la milza lussandola superomedialmente con successivo trattamento dei vasi splenici dopo aver sezionato il peritoneo posteriore lungo l'ilo dell'organo dal basso verso l'alto. In caso di splenectomia semplice si seziona progressivamente il legamento gastrosplenico con i vasi gastrici brevi.

Il legamento frenocolico viene conservato; la sua sezione non facilita la splenectomia ed impedisce una successiva risalita della flessura colica sinistra nella loggia splenica (55).

Resezione gastrica distale: tempo ricostruttivo

In generale si preferisce adottare la tecnica di ricostruzione gastrodigiunale secondo Billroth II, anche se talvolta, particolarmente negli interventi di exeresi palliativa, si possa impiegare una metodica di ricostruzione gastroduodenale tipo Billroth I.

Fra le varie metodiche di ricostruzione gastrodigiunale del canale alimentare da adottare dopo resezione per cancro trova largo consenso l'impiego della metodica di Balfour, che consiste in una gastro-digiunostomia antecolica.

Ha ottenuto consenso, inoltre, l'adozione del montaggio gastrodigiunale secondo Roux, utile per evitare complicanze tipiche della Balfour tipo "dumping syndrome" e gastrite biliare (55).

Nella Billroth II la scelta dell'ansa di intestino tenue adatta inizia con il reperimento della flessura duodeno-digiunale: a partire dalla flessura si ricerca un tratto di digiuno a 80 cm circa da questa; se il mesentere è normomobile si disloca il tratto intestinale antecolicamente nella regione addominale superiore; l'anastomosi viene confezionata sulla grande curva solitamente con una suturatrice meccanica tipo GIA; l'ampiezza del lume dovrebbe essere di circa 5-6 cm.

In più si può eseguire un'entero-enteroanastomosi L-L a piè d'ansa secondo Braun; il transito enterale in tale sede dovrebbe alleggerire il moncone duodenale, facilitandone lo svuotamento e ridurre il reflusso duodeno-gastrico.

Nella ricostruzione tipo Roux si reperta un'ansa di digiuno 30 cm circa distalmente al Treitz, la si seziona con il suo mesentere previa legatura dei vasi in tale sede. Il moncone distale viene dislocato verso lo stomaco residuo per l'anastomosi ed il moncone prossimale viene anastomizzato a piè d'ansa T-L.

Gastrectomia totale: tempo ricostruttivo

Le modalità proposte dagli autori per ricostruire la continuità intestinale dopo gastrectomia totale sono molteplici (55, 72, 91). Ognuna di queste presenta vantaggi e svantaggi, ma i dati raccolti nei vari studi clinici (6, 59, 63) sono legati all'analisi dei risultati funzionali e quindi a valutazioni multiparametriche che non sono sufficientemente omogenee per essere confrontate; ne deriva che prevalgono le opinioni di scuola e non esiste un criterio definitivo che indirizzi nella scelta.

In linea teorica la metodica di scelta dovrebbe rispondere fondamentalmente a 3 requisiti, cioè ricostruzione della continuità intestinale, ripristino almeno parziale del transito alimentare nel duodeno e creazione di un neo-stomaco con funzioni di serbatoio.

Col progresso della tecnica chirurgica è stato possibile avvicinarsi a tale scopo ideale; alcuni di tali interventi risultano essere molto complessi, richiedono più anastomosi e comportano un rischio di trofismo vascolare importante.

Per semplicità i metodi di ricostruzione possono venire distinti in 3 gruppi:

- senza ricanalizzazione del duodeno
- con ricanalizzazione del duodeno
- con ricanalizzazione parziale del duodeno (72)

Le 3 metodiche di ricostruzione digestiva a tale scopo eseguite e più diffuse nel nostro paese sono (16, 33, 36):

- Tecnica di Roux con ansa a Y
- Esofagodigiunostomia ad "omega"
- Ansa digiunale interposta

La tecnica di Roux con ansa a Y è la ricostruzione più utilizzata perché praticamente sempre realizzabile (56): dopo aver completato la gastrectomia totale, si reperisce un'ansa digiunale a valle della seconda arcata vascolare, dove il mesentere è più lungo, e la si seziona trasversalmente con il mesentere fino alla radice. Dopo avere aperto il mesocolon traverso in zona avascolare, posteriormente all'arcata di Riolo, il tratto di anasa distale viene trasferito nella loggia sopramesocolica per via trans-mesocolica, in modo da raggiungere l'esofago senza trazioni sul meso. Quest'ansa deve

essere sufficientemente lunga, almeno 50 cm, per prevenire reflussi esofagei.

L'ansa che viene trasferita in regione sotto-diaframmatica viene anastomizzata con l'esofago, in generale si preferisce eseguire l'anastomosi esofago-digiunale termino-laterale anziché termino-terminale perché è gravata da minor rischio vascolare a livello del digiuno e rende più agevole l'impiego delle suturatici meccaniche (EEA, TA).

Si procede quindi alla detenzione dell'anastomosi con alcuni punti perianastomotici tra peritoneo diaframmatici ed ansa digiunale. La continuità intestinale viene ristabilita eseguendo la seconda anastomosi tra il capo prossimale del digiuno precedentemente sezionato ed il digiuno alla base dell'ansa stessa; questa anastomosi viene eseguita latero-laterale con suturatrice meccanica o termino-laterale manualmente.

La ricostruzione con ansa ad omega è di concezione più semplice e di realizzazione più rapida, ma non è realizzabile se il mesentere è corto ed espone al rischio di esofagite per reflusso biliare: tale rischio viene fortemente ridotto se si associa un'anastomosi al piede d'ansa secondo Braun. La ricostruzione inizia con il reperimento di un'ansa digiunale a valle della seconda arcata vascolare, che si presti ad essere avvicinata all'esofago senza trazioni, se il mesentere è breve, la manovra non è possibile ed occorre ripiegare su un'altra tecnica. Si confeziona quindi per via transmesocolica un'anastomosi in senso terminale per l'esofago e laterale per l'ansa digiunale ad omega, che viene detesa applicando alcuni punti di ancoraggio tra peritoneo diaframmatici ed ansa digiunale in vicinanza dell'anastomosi. Infine si esegue l'enteroenteroanastomosi secondo Braun al piede d'ansa.

La tecnica di ricostruzione mediante ansa digiunale interposta consente di mantenere il transito duodenale e di ottenere un serbatoio pseudogastrico; alcuni autori sostengono che tale metodica garantisce una cinetica del transito intestinale più vicina a quella normale (33); è per di più lunga e delicata realizzazione rispetto alla Roux, necessitando di una anastomosi supplementare.

La ricostruzione inizia con la scelta e la preparazione dell'ansa digiunale da interporre, generalmente il tratto di ansa idonea corrisponde alla terza arcata vascolare del digiuno, pressappoco alla distanza di 30, 35 cm dal Treitz; quest'ansa viene resecata a monte ed a valle per una lunghezza

di circa 25 cm, ponendo particolare attenzione a rispettare la vascolarizzazione dell'innesto. L'ansa così preparata viene portata nella regione sopra-mesocolica e posta in direzione di isoperistaltismo. L'anastomosi esofago-digiunale può essere confezionata T-T (Longmire-Henley) o T-L (Mouchet-Camey), da preferire per motivi vascolari, e solitamente eseguita con EEA 25 previa digiunotomia. Il confezionamento dell'anastomosi digiuno-duodenale è sempre eseguita T-T. Per poi ricostruire il transito intestinale si confeziona una terza anastomosi sottomesocolica tra i segmenti digiunali tra cui è stata prelevato l'innesto. Anche queste 2 ultime anastomosi vengono eseguite con le suturatici, per questo motivo tecnicamente più semplici e veloci (riduzione del tempo settico) (36), più sicure per un maggiore conservazione della vascolarizzazione con cicatrizzazione più rapida ed efficace (23, 25) e meno soggette a fistole e stenosi (84).

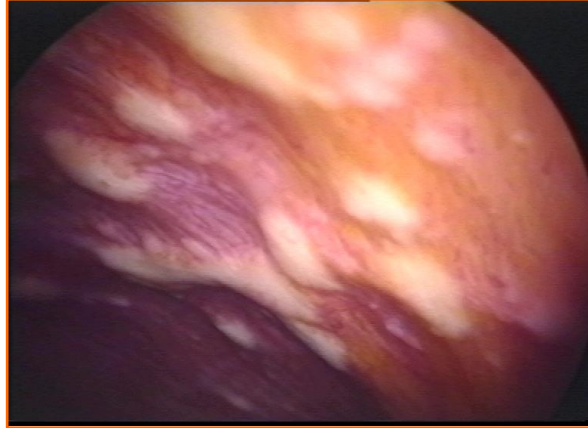
La Laparoscopia nel carcinoma gastrico

L'utilizzo della laparoscopia nel carcinoma gastrico è tecnica consolidata per quel che riguarda la stadiazione intra-operatoria: per via laparoscopica è infatti possibile evidenziare l'estensione loco-regionale della neoplasia e l'eventuale presenza di metastasi a distanza o di carcinosi peritoneale. A seconda del reperto intraoperatorio si deciderà se proseguire per via laparotomica con una resezione curativa o semplicemente con una palliazione.

Per quel che riguarda invece la laparoscopia nel trattamento del carcinoma gastrico, il mondo scientifico è all'inizio dell'esperienza e non ha ancora trovato uno spazio consolidato. Sono stati pubblicati numerosi studi che dimostrano la fattibilità tecnica, ma per quel che riguarda i risultati si è ancora lontani da conclusioni definitive.

Iconografia: immagini opertorie

Figura 1 - Laparoscopia esplorativa:
Carcinosi peritoneale



Neoplasia affiorante alla sierosa, metastasi legamento rotondo



Metastasi epatica e carcinosi peritoneale

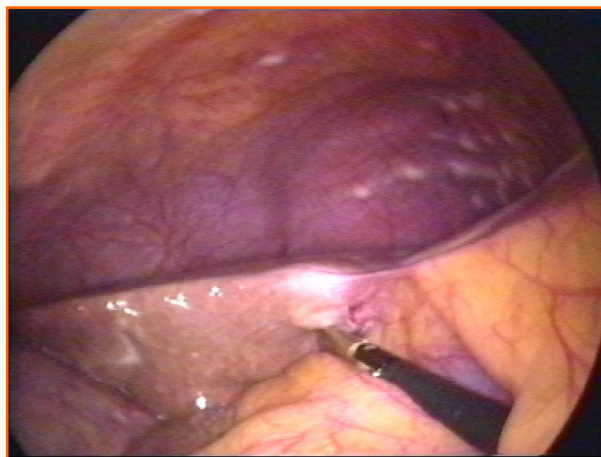


Figura 2 - Scollamento gastro-colico ed accesso alla retrocavità degli epiploon

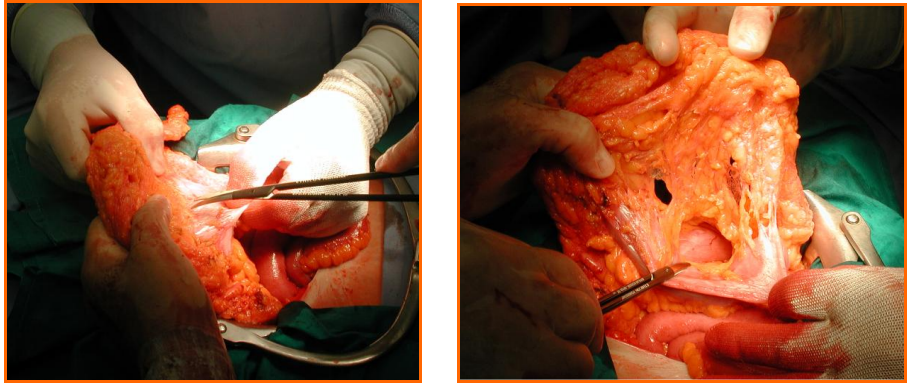


Figura 3 - Isolamento e sezione del duodeno con GIA

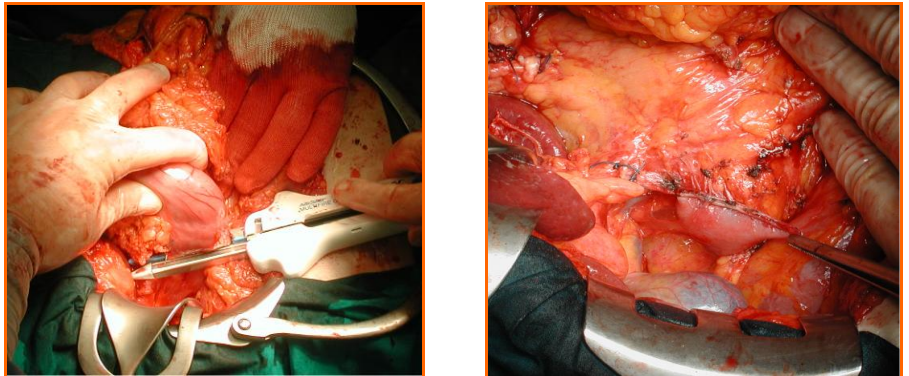


Figura 4 - Identificazione ed isolamento dei vasi gastrici di sinistra

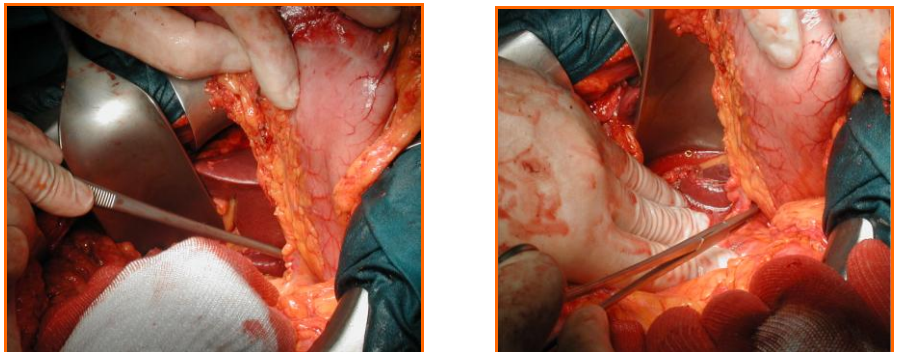


Figura 5 - Gastroresezione su TA 90

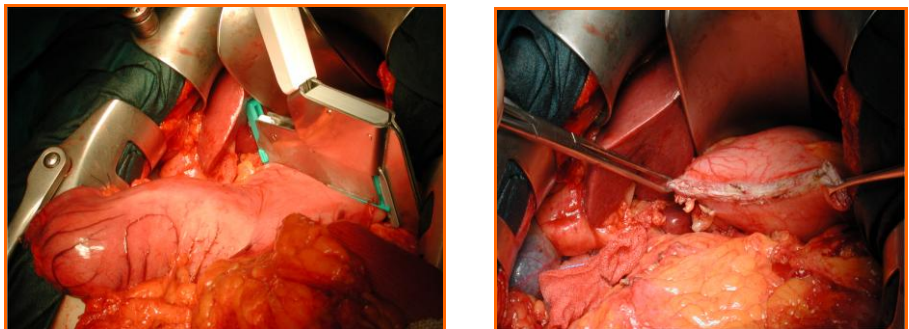


Figura 6 - Anastomosi gastro-digiunale con GIA

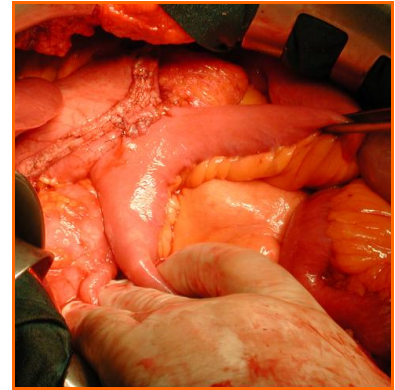
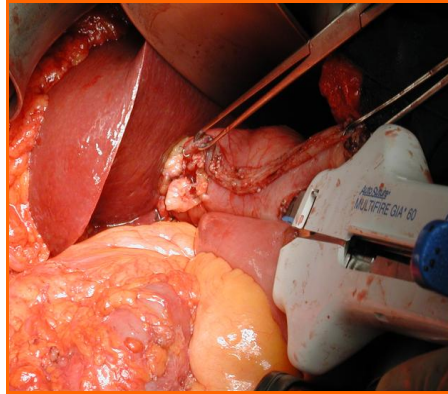


Figura 7 - Anastomosi esofago digiunale
Testina EEA 25 nel moncone esofageo e anastomosi con ansa digiunale

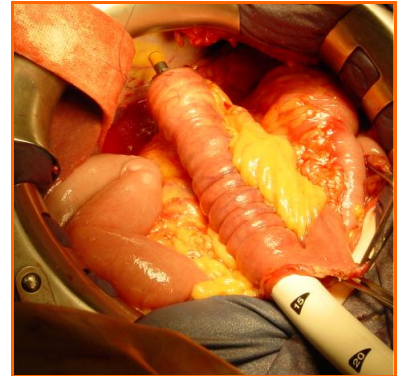
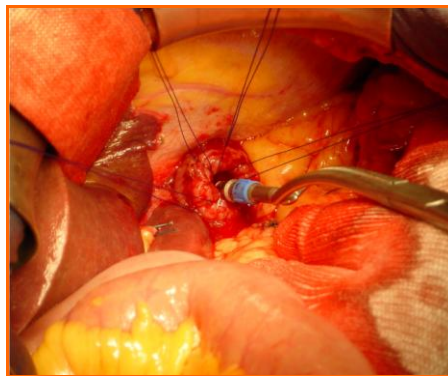


Figura 7 - Anastomosi esofago digiunale
Chiusura della suturatrice

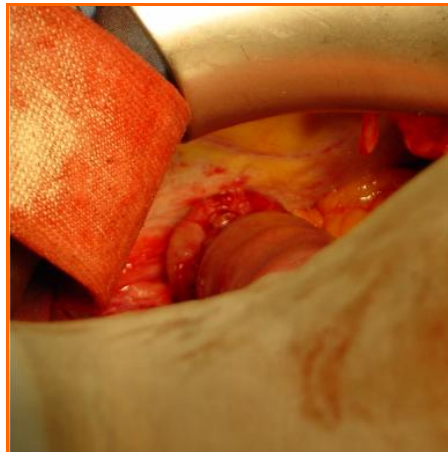


Figura 8 - Entero - entero anastomosi alla Roux

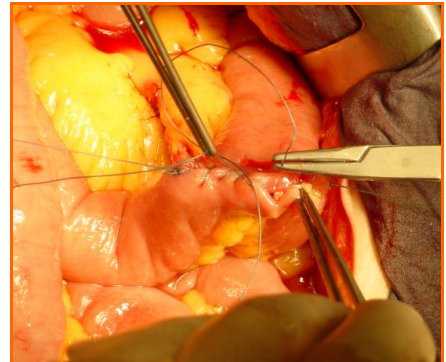
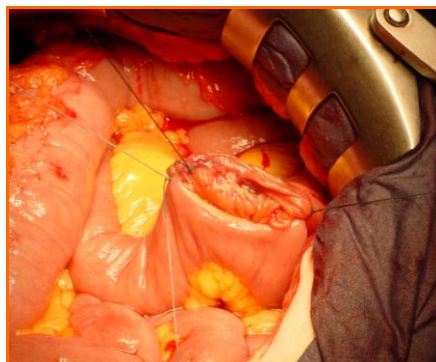
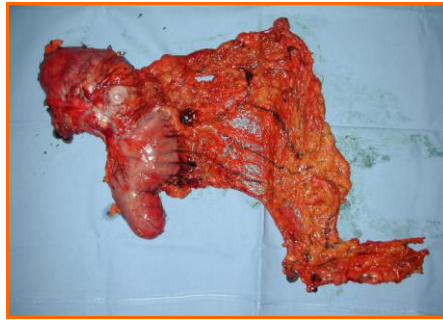


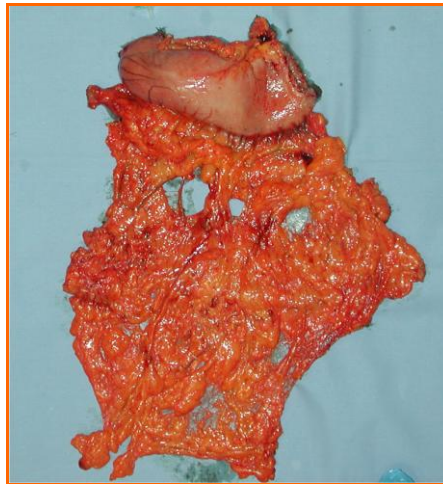
Figura 9 - Pezzi operatori: Gastrectomia totale
Vasta neoplasia fondo corpo



Aspetto della stessa neoplasia all'apertura dello stomaco



Figura 10 - Pezzi operatori: Gastroresezione
Neoplasia antro gastrico



Aspetto della stessa neoplasia all'apertura dello stomaco



Interventi palliativi

Si tratta di interventi di exeresi, (gastrectomia subtotale, gastresezione, resezioni atipiche, tumorectomie) ed interventi derivativi (gastroenteroanastomosi, gastrostomia, digiunostomia). Gli interventi di exeresi sono tecnicamente sovrapponibili a quelli curativi. Per quel che riguarda gli interventi derivativi, la gastroenteroanastomosi viene eseguita fra parete posteriore dello stomaco a monte della neoplasia ed ansa digiunale che viene anastomizzata in senso L-L con GIA a livello antecolicco. La gastrostomia o la digiunostomia vengono eseguite quando non è possibile per motivi tecnici eseguire una G.E.A. (es. neoplasia cardias, pregressa resezione gastrica) e consistono nell'inserimento di una sonda che fuoriesce dallo stomaco a valle della neoplasia o dal digiuno, ed attraverso la parete addominale giunge all'esterno per la cosiddetta alimentazione enterale. Tali metodiche possono essere eseguite sia chirurgicamente che anche per via endoscopica o combinata chirurgica/endoscopica.

Le complicanze nella chirurgia gastrica oncologica

Lo stato nutrizionale ed il calo ponderale preoperatorio, la funzione di organi vitali correlata con l'età, il sesso, la presenza di patologie associate come il diabete, la pregressa radioterapia od ormonoterapia steroidea, l'antibiotico profilassi, la sede o lo stadio del tumore, il livello tecnico dell'operatore, l'intervento eseguito in urgenza o elezione, il re-intervento, la splenectomia, l'estensione dell'intervento, le tecniche ed i materiali chirurgici utilizzati sono i fattori che la letteratura discute nella eziologia delle complicanze della chirurgia gastrica.

Negli ultimi decenni si sono sviluppati strumenti e tecniche di assistenza pre e postoperatoria che hanno migliorato i risultati della chirurgia gastrica; le complicanze della chirurgia gastrica oncologica strettamente correlate all'intervento non differiscono come patogenesi da quella della chirurgia gastrica in generale, ma comportano un tasso di incidenza e mortalità post-operatoria elevata. La mortalità globale post-operatoria per complicanze specifiche degli interventi di chirurgia gastrica oncologica varia

infatti con range che per gli autori occidentali oscilla tra il 7.5% ed il 22%, mentre i Giapponesi riportano valori attorno al 2.5% (43, 69, 74).

Complicanze intraoperatorie

Sono varie; le più comuni comprendono la contusione o la rottura di milza, la lesione dei vasi brevi, del fegato (lobo epatico sinistro soprattutto) e dei suoi peduncoli vascolari, delle vie biliari e del mesolon traverso; tali complicanze sono evitabili o comunque immediatamente correggibili.

Complicanze post-operatorie precoci

Si verificano entro 30 giorni dall'intervento con una frequenza che oscilla tra il 5 ed il 15% nelle diverse casistiche (1, 30, 41); le più frequenti sono la fistola e la deiscenza anastomotica, la stenosi anastomotica, le emorragie, la pancreatite, la formazione di ematomi, empiemi o ascessi, l'ischemia e necrosi delle anse pedunculizzate.

- Deiscenza dell'anastomosi: complicanza grave, è spesso seguita dal decesso del paziente; in una casistica di Hermreck (39) la causa di morte è stata nel 54% dei casi dovuta alla deiscenza. Particolarmente a rischio è l'anastomosi prossimale dopo gastrectomia totale; rara è la deiscenza dell'enteroentero anastomosi. Se il difetto resta circoscritto e il focolaio è adeguatamente drenato, prevenendo la peritonite o la mediastinite, è possibile attendere, evitando l'alimentazione per os e procedendo con l'enterale o la parenterale. In caso contrario è necessario il re-intervento: l'obiettivo è la chiusura della deiscenza, ma se questo non fosse possibile per inadeguatezza dei margini si potrà procedere con strategie diverse (55).
- Formazione di fistole: è una complicanza con range di incidenza tra l'1% ed il 20% nelle diverse casistiche (30, 43, 74), che sembra più frequente dopo gastrectomia totale che dopo resezione gastrica (36, 74). Anche in questo caso vale il discorso appena fatto: attendere o intervenire a seconda del quadro clinico.

- Stenosi dell'anastomosi: le stenosi precoci dovute ad edema sono frequenti, ma regrediscono spontaneamente entro 8-10 gg. La stenosi cicatriziale viene diagnosticata solitamente dopo circa 3 settimane; qualora essa persista si può tentare una dilatazione endoscopica; se non ciò non fosse possibile o inefficace, è necessario procedere a re-laparotomia dopo circa 2 mesi, mantenendo nel frattempo adeguate nutrizione enterale o parenterale.
- Pancreatite post-operatoria: dipende essenzialmente dalle manovre chirurgiche di mobilizzazione duodenale o di splenectomia e va distinta la vera pancreatite ad alta mortalità dal movimento amilastico accompagnato o meno da epigastralgie. In presenza di una flogosi superiore alla sierosa, qualora sia presente ileo paralitico e minaccia di insufficienza renale e respiratoria, è indicata una re-laparotomia per asportare le zone necrotiche, con lavaggio e drenaggio della cavità addominale.
- Emorragie: con una incidenza del 1, 2 % (30, 43), consistono in un sanguinamento post-operatorio > 100 ml che richiede trasfusione o re-intervento; possono essere intraluminali o extraluminali; le prime sono localizzate prevalentemente a livello dell'anastomosi, evidenziate endoscopicamente ed ivi bloccate con terapia sclerosante. Qualora ciò non sia possibile, con la ripetizione di trasfusioni per stabilizzare il quadro emodinamico è indicata una nuova laparotomia. Le emorragie extraluminali sono conseguenza dello scivolamento delle legature o dell'azione disseccante delle stesse; occorre intervenire con una re-laparotomia e trattare chirurgicamente il vaso beante.
- Ematomi, empiemi, ascessi: si localizzano nella regione sottofrenica, sottoepatica, peripancreatica o retrogastrica; si manifestano generalmente dopo 2 o 3 settimane, a volte anche più tardi. Dopo averne identificato la localizzazione, è possibile procedere con puntura esplorativa per stabilire la

natura del versamento e la strategia terapeutica più adeguata, re-laparotomia o drenaggio.

- Fenomeni ischemici e necrotici: particolarmente a rischio è l'eventuale ansa interposta che può andare incontro a necrosi parziale o totale. La causa principale sono i disturbi circolatori conseguenti a tensioni del mesentere; è necessario il re-intervento per resecare l'ansa interposta e necrotica e procedere a nuova anastomosi con o senza interposizione (55).

Complicanze post-operatorie tardive

Comprendono i disturbi della motilità intestinale, la sindrome dell'ansa afferente, la gastrite o esofagite da reflusso biliare e la sindrome da gastrectomia totale (oltre alle eventuali stenosi tardive).

- Disordini motori: soprattutto dopo una B2 possono comparire disturbi del transito; tipici sono la "dumping sindrome, la diarrea incoercibile e l'ileo meccanico. Per "dumping sindrome" si intende generalmente la cosiddetta sindrome precoce soggettiva caratterizzata da debolezza, nausea, senso di calore, palpitazioni, pallore, che insorge da 20 a 30 minuti da un pasto e che obbliga spesso ad assumere una posizione di clinostatismo; più raramente si tratta di una marcata ipoglicemia post-prandiale reattiva, definita forma tardiva. Generalmente la sindrome precoce scompare spontaneamente dopo pochi mesi. Solo in caso di grave sintomatologia soggettiva, dopo il fallimento di terapia conservative ed in caso di cronicizzazione, è indicato l'intervento chirurgico. Così come anche per la diarrea incoercibile, si può convertire la B2 in B1 e interposizione di segmento digiunale efferente, oppure ancora con interposizione antiperistaltica di un segmento digiunale in casi di diarrea incoercibile (55). Per quel che riguarda l'ileo meccanico si tratta per lo più di briglie aderenziali o di ernie interne o anche, sebbene più rara, di invaginazione digiunale (entero-

gastrica, entero-enterica). Qualora l'ileo sia completo e persistente, sussiste indicazione alla re-laparotomia.

- **Sindrome dell'ansa afferente:** soprattutto dopo B2 si presenta allorché l'ansa afferente è sede di ristagno fino ad un massimo di ripienezza, quando improvvisamente si svuota nello stomaco con conseguente vomito biliare. La correzione consiste nella conversione della B2 in una Roux o nel confezionamento di una Braun (72)
- **Gastrite od esofagite da reflusso biliare:** più frequente nella ricostruzione con ansa ad omega rispetto alla Roux (33, 63); per impedire il reflusso l'ansa alla Roux deve essere lunga (60 cm) (55, 62).
- **Sindrome da gastrectomia totale:** le alterazioni funzionali legate all'agastria sono l'abolizione della secrezione cloridopeptica, la denervazione intestinale e dell'asse pancreatico-biliare e l'esclusione del transito duodenale (55). Ne derivano disturbi metabolici legati al malassorbimento quali carenza di VIT B12, acido folico, VIT D e ferro con conseguente anemia, calo ponderale, osteomalacia ed osteoporosi. E' indispensabile intervenire con apporti parenterali e che il paziente si alimenti il più possibile normalmente (59).

Supporti all'intervento

Da più parti compaiono segnalazioni in letteratura circa l'utilizzo della nutrizione enterale post-operatoria, dopo interventi eseguiti per neoplasie dell'apparato gastroenterico alto (27, 65): con questa tecnica è possibile fornire nutrienti in quantità prestabilita e garantire un bilancio azotato positivo riducendo gli effetti negativi della nutrizione parenterale totale sul trofismo della mucosa del tenue (diminuito spessore delle pliche mucose con ipotrofia dei villi e diminuzione della secrezione degli ormoni intestinali, con alterazioni della peristalsi) (29). Sarebbero inoltre ridotte le complicanze settiche legate all'uso del catetere venoso e quelle di ordine metabolico (squilibri elettrolitici e glicemici, iperammoniemia, acidosi metabolica) sia che si usi il sondino naso-gastrico che la digiunostomia (56, 65). Inoltre la nutrizione enterale risulta molto vantaggiosa nella terapia di even-

tuali complicanze fistolose, consentendo un'adeguata e bilanciata alimentazione, anche prolungata, con esclusione del tratto di canale alimentare portatore di fistola.

In discussione è il ruolo delle trasfusioni di sangue eseguite nel pre-operatorio: sebbene utili per migliorare il quadro ematologico, pare che possano deprimere il sistema immunitario a tal punto da favorire l'insorgere di complicanze post-operatorie (49, 90).

Risultati in Letteratura

Gli indici di resecabilità del cancro gastrico, intendendo con ciò la percentuale di interventi che si possono considerare curativi, oscillano tra valori dal 31% all'84%; nei Paesi occidentali tale indice è più basso rispetto a quello segnalato dagli Autori giapponesi.

La mortalità operatoria globale varia dal 2,8% al 26,9%: per la gastrectomia parziale fra il 3,2% ed il 23,7%, per la gastrectomia totale fra l'1,3% ed il 42%.

La sopravvivenza a 5 anni segnalata in letteratura è nettamente migliore secondo gli autori giapponesi: in Giappone infatti l'attuazione di metodi di screening di massa permette una diagnosi precoce: si va dal 10,4% al 60,0%.

Se si valuta la sopravvivenza in funzione dell'invasione della parete gastrica, si nota che in presenza di Early Gastric Cancer questa raggiunge quote dell'90% a cinque anni (34), mentre scende al 5% quando è invasa la sierosa (69), fonte di diffusione tumorale per contiguità e soprattutto per impianto transcelomatico: in tale caso l'eventuale infiltrazione linfonodale non è un parametro che varia la sopravvivenza in modo importante (38, 47, 75), tenendo presente che mano a mano che la neoplasia infila gli strati della parete gastrica, aumenta anche il coinvolgimento dei linfonodi, progressivamente sempre più a distanza (51).

Linfoadenectomia

Per quel che riguarda la depressione del sistema immunitario, sembra accertato che l'attività citotossica dei linfociti nei linfonodi perigastrici di pazienti affetti da carcinoma gastrico è nettamente inibita (51).

In Giappone viene sempre praticata una linfoadenectomia allargata D3. Questa anche per l'EGC, dove i linfonodi N3, N4 sono positivi nel 1% (28). Nel resto del mondo non esiste attualmente un orientamento comune. Infatti le precise indicazioni alla linfoadenectomia, la morbilità e mortalità post-operatoria legate a tale manovra, la sua reale efficacia in termini prognostici non sono completamente codificate.

Nei primi anni 90 si vide che la sopravvivenza andava dal 58% - 77% nelle D2-D3 al 33-40% delle D0-D1 (47, 53, 60) e che la morbidità e mortalità post-operatoria non venivano influenzate dal tipo di linfadenectomia (53, 70, 82).

Qualche anno più tardi si definirono ulteriori elementi (96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104):

In Giappone, dove le exeresi linfonodali allargate come minimo agli N2 sono routinarie, i risultati di sopravvivenza a 5 anni erano nettamente superiori a quelle del mondo Occidentale (72% vs 20%-30%) (Shiu 93, Thompson 93, Kinoshita 93, Sawyers 95) e ciò anche considerando le sole neoplasie avanzate (57% a 5 anni vs 31%-34%) (Bonenkamp 93). La valutazione retrospettiva dei risultati da parte dei giapponesi aveva inoltre dimostrato un significativo miglioramento della prognosi ed una riduzione dell'incidenza di recidive loco-regionali dopo D2 rispetto a D1.

I centri Europei dove sempre veniva eseguita una D2 riportavano risultati di sopravvivenza migliori rispetto agli standard occidentali e molto simili a quelli ottenuti in Giappone (Siewert 93, Pacelli 93, Volpe 95, Santoro 96)

Le linfadenectomie superestese D4 sembravano migliorare la sopravvivenza nei pazienti con coinvolgimento linfonodale N4.

Sulla scia di tali risultati furono pubblicati più di recente altri studi che giunsero a conclusioni analoghe (117)

Di seguito vengono riportati tre lavori (108, 109, 113) condotti in Europa su larga scala, in cui invece si è giunti a conclusioni differenti: nel primo, di Bonenkamp, nel 1999, si è visto che i pazienti sottoposti a linfadenectomia tipo D2 hanno un percentuale più alta di complicanze rispetto ai D1 (43% vs 25%), una mortalità post-operatoria maggiore (10% vs 4%), e una più lunga degenza ospedaliera post-operatoria (16 gg vs 14). La sopravvivenza a 5 anni è simile nei 2 gruppi D2 e D1, (45% nei D1 e 47% nei D2) e i pazienti con Resezione R0, se sottoposti a D1 hanno una percentuale di recidiva a 5 anni del 43%, se sottoposti a D2 del 37%.

Nel secondo, condotto da Cuschieri (109), sempre del 1999, si è visto che la sopravvivenza a 5 anni nelle resezioni tipo D1 è del 35%, mentre nel tipo D2 è del 33%.

Nel terzo studio (113), pubblicato nello stesso periodo da Brennan, si è dimostrato che la morbilità e la mortalità delle linfadenectomie tipo D2 non è maggiore delle D1 e che la sopravvivenza a distanza è la medesima; si è affermato inoltre che per la stadiazione di malattia è indicato eseguire sempre una D2.

Altro lavoro importante, condotto da un giapponese, Noguchi, pubblicato nel 2000 su *Cancer* (114) riporta che risultati simili a quelli orientali potrebbero essere ottenuti anche in Occidente. Il miglior outcome in oriente dipende dal fatto che le neoplasie gastriche sono diagnosticate più precocemente e stadiate più accuratamente e non, come alcuni affermano, che le neoplasie gastriche giapponesi sono biologicamente differenti da quelle occidentali (125): per dimostrare ciò bisognerebbe avere a disposizione una diretta e sistematica comparazione dei tumori, stadio per stadio e nazione per nazione, che a tutt'oggi non è stato possibile avere a disposizione.

Chirurgia “allargata”

Diverse sono le considerazioni a proposito della splenectomia in quanto, a fronte della dimostrazione di una attività immunodepressiva della milza nei pazienti neoplastici (86), ve ne sono altri secondo le quali la splenectomia avrebbe un effetto negativo sul sistema immunitario, con aumento dell'incidenza delle infezioni sia nell'immediato postoperatorio che a distanza (19). Alcuni autori considerano la splenectomia obbligatoria nelle gastrectomie totali eseguite per tumori del terzo superiore e medio, in quanto esiste un'alta percentuale di interessamento linfonodale dell'ilo splenico, circa il 28% (81), mentre non lo è per i tumori antrali in cui tale percentuale è del 7,7%. In fase sperimentale vi sono studi intraoperatori per la ricerca dei linfonodi metastatici con metodiche immunoistochimiche e linfomunoscintigrafiche (16, 95).

Per quel che riguarda la splenopancreasectomia corpocaudale il discorso è ancora più complesso in quanto questo intervento non solo peggiora in modo significativo i tassi di morbilità ma anche quelli di mortalità.

Noguchi, in uno studio su 690 pazienti affetti da neoplasia T1, T2 della metà superiore e sottoposti a gastrectomia totale con o senza splenopancreasectomia distale dimostra un vantaggio prognostico di quest'ultimo intervento unicamente in pazienti con meta linfonodali isolate all'arteria splenica o all'ilo splenico senza coinvolgimento di altre stazioni N2 (105); Tsuburaya, considerando solo neoplasie della metà superiore dello stomaco, ha confrontato 165 pazienti sottoposti a splenopancreasectomia e 181 con solo gastrectomia totale, senza riportare differenze fra i 2 gruppi se si eccettua lo stadio IV (106).

Agli inizi degli anni 80 è stata proposta quella che si definisce LUAE ossia Left Upper Abdominal Exenteration, ovvero gastrectomia totale allargata con exeresi di milza, corpo-coda pancreas, colon trasverso e suo mesocolon, surrene sinistro ed eventuale nefrectomia e resezione diaframmatici. Tale intervento trova secondo Kajitani una base razionale nel fatto che lo stomaco ha delle ricche connessioni linfatiche con gli organi che lo circondano e nei casi di neoplasie avanzate T3, T4, anche nei linfatici di questi organi possono essere presenti cellule metastatiche (107)

In Giappone solo il 30, 40% dei cancri gastrici viene diagnosticato e trattato agli stadi III e IV, mentre in Occidente questa percentuale sale al 70, 80%. Nonostante ciò in Europa ed America il numero di interventi allargati è inferiore rispetto al Giappone (8, 92). In tali casi è stato dimostrato che la mortalità operatoria non è maggiore che nella gastrectomia totale (11), mentre la sopravvivenza a 5 anni subirebbe un significativo incremento (38, 54, 16). Sebbene la prognosi dei carcinomi gastrici che invadono le strutture adiacenti sia molto frequentemente infausta, solo la chirurgia exeretica allargata, abbinata eventualmente alla terapia medica e/o radiante, sembra offrire una speranza di sopravvivenza (11).

Nostra Esperienza

Per tutti i pazienti si sono raccolti i dati relativi alle generalità anagrafiche, al tipo di intervento demolitivo, all'estensione della linfadenectomia, al tipo di ricostruzione, alla classificazione TNM, all'istotipo secondo le principali classificazioni istologiche, al decorso post-operatorio e alla sopravvivenza.

Dal 1992 al 2007, presso la divisione di chirurgia Generale diretta dal Prof. GC. Roviato, sono stati sottoposti a intervento chirurgico per carcinoma gastrico 255 pazienti.

Di questi 140 erano di sesso maschile e 115 di sesso femminile.

La distribuzione per fasce di età ha evidenziato che l'69,19% aveva un'età superiore a 65 anni; l'età media è risultata 64 anni.

In 54 pazienti è stata eseguita una gastrectomia totale, di questi 6 sono stati sottoposti a una gastrectomia allargata, in 156 invece è stata eseguita una gastroresezione distale; in 14 casi abbiamo eseguito una degastro-gastrectomia; in 21 l'intervento si è limitato ad una laparotomia esplorativa ed in 31 si è eseguito un intervento palliativo, 27 GEA e 4 digiunostomie nutrizionali.

Nel 8% si sono avute complicanze postoperatorie: nel 2% si trattava di complicanze generali (embolia polmonare, edema polmonare, ischemia cerebrale, disfunzioni cardiache), mentre nel 6% di complicanze specifiche legate all'intervento chirurgico così suddivise: 9 fistole anastomotiche, 5 sanguinamenti, 2 ascessi. La maggior parte di queste complicanze si sono avute dopo gastroresezioni (8 casi), seguite da quelle dopo degastro-gastrectomia (5 casi), e da quelle dopo gastrectomia totale (3 casi); nei restanti casi si trattava di complicanze generali insorte dopo interventi palliativi. Percentualmente l'intervento che ha avuto più frequentemente complicanze è stata la degastro-gastrectomia con il 35,7%, seguita dalla gastrectomia totale con il 5,6% e dalla gastroresezione con il 5,1%. La mortalità è stata del 3,5% e le cause di morte sono state in 2 casi per complicanze di carattere generale ed in 7 casi specifiche all'intervento.

La neoplasia era localizzata all'antro gastrico nel 52% dei casi, al corpo nel 12%, al fondo nel 2%, mentre nel 29% interessava più sedi; infine

in 14 casi (5,5%) si trattava di neoplasie insorte sul moncone gastrico dopo pregressa gastroresezione.

Nell'11% dei casi il tumore, all'intervento, si è rilevato allo stadio di Early Gastric Cancer; negli altri l'aspetto macroscopico era vegetante nel 14 %, ulcerato nel 24%, infiltrante nel 19%. Nei restanti casi non è stato possibile riconoscere l'aspetto della neoplasia dai dati disponibili.

L'83,6% dei pazienti è risultato essere affetto da tumore di tipo intestinale, il 14,8% di tipo diffuso. Nei restanti casi (1,6%) la neoplasia non risultava classificabile secondo Lauren.

L'78,7% delle neoplasie sono risultate degli adenocarcinomi tubulari, 6,6% mucinosi, 8,2% ad anello con castone, 4,9% papillari, 1,6% indifferenziati.

30 di questi pazienti sono risultati appartenere allo stadio 0 (Tis), 16 allo stadio IA, 58 allo stadio IB, 56 allo stadio II, 48 allo stadio IIIA, 12 allo stadio IIIB, 35 allo stadio IV. Il 17,6% presentava una neoplasia allo stadio T1 e il 65,4% allo stadio T2.

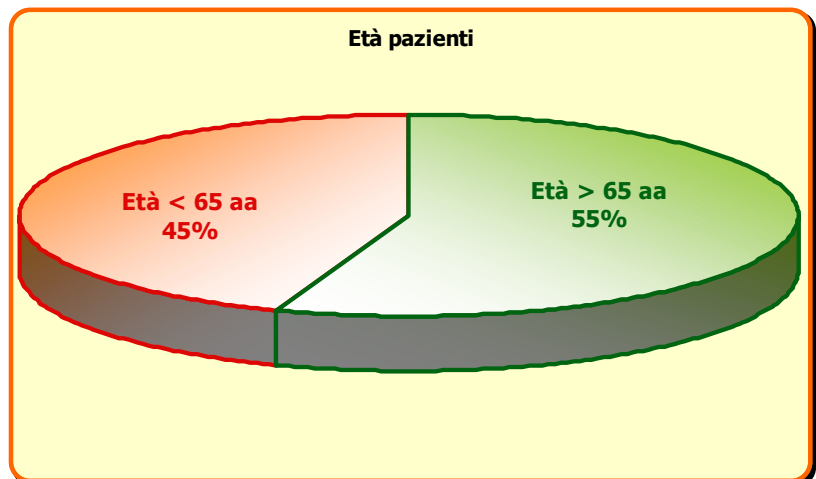
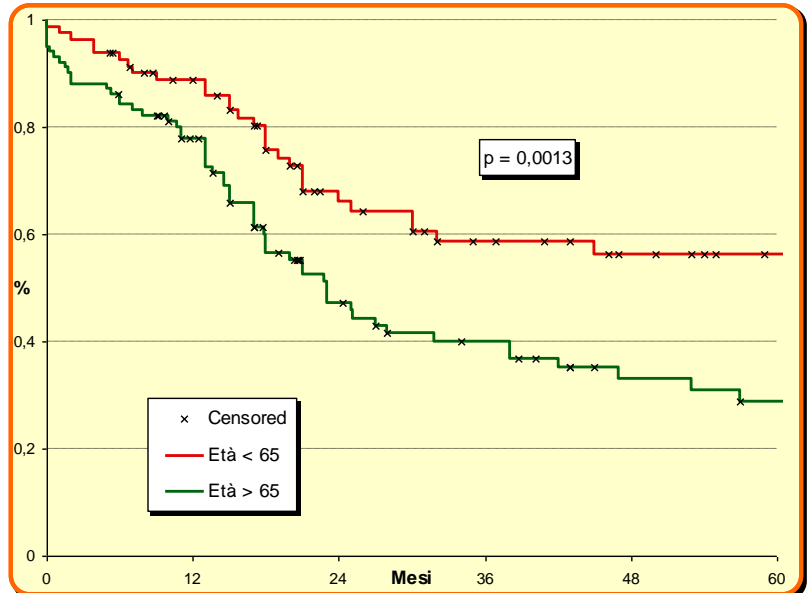
La linfadenectomia è stata eseguita in considerazione dell'estensione dell'invasione linfonodale formulata intraoperatoriamente: generalmente si è trattato di una D1 o D2.

Le tecnica di scelta per la ricostruzione è stata la " Roux en y"; più raramente si è eseguito una ricostruzione con ansa ad omega. La ricostruzione con ansa interposta non è mai stata eseguita in questi ultimi 10 anni. E' stata sempre confezionata la digiunostomia dopo gastrectomia totale.

E' stata analizzata la sopravvivenza di questi pazienti secondo i più comuni parametri prognostici, utilizzando la formula di Kaplan Maier con deviazione standard calcolata secondo la formula di Greenwood; il confronto statistico è stato eseguito con il log-rank test.

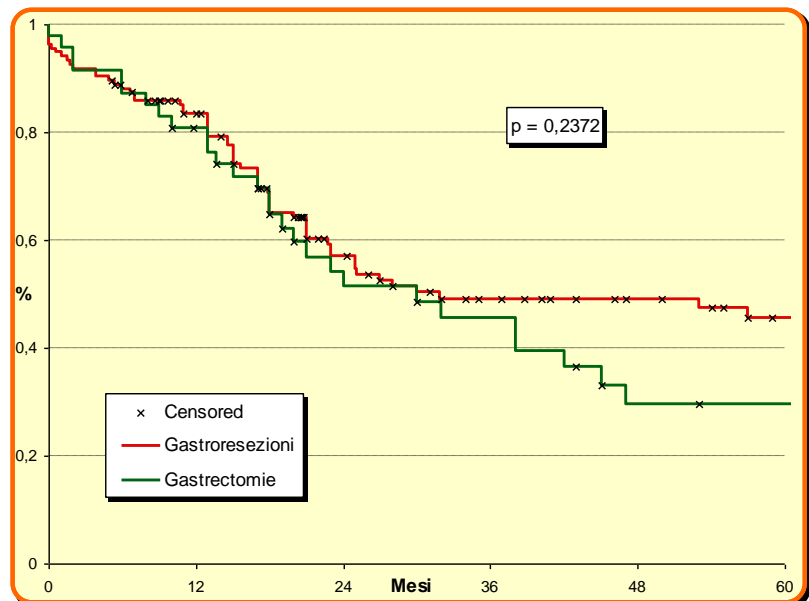
Curva 1 - Sopravvivenza per età

Per i pazienti di età inferiore a 65 anni la sopravvivenza a 5 anni è risultata del 56,3 \pm 6,36%, mentre per i pazienti di età maggiore a 65 anni è stata del 28,9 \pm 5,55%. Tale differenza è risultata significativa ($p=0,0013$)



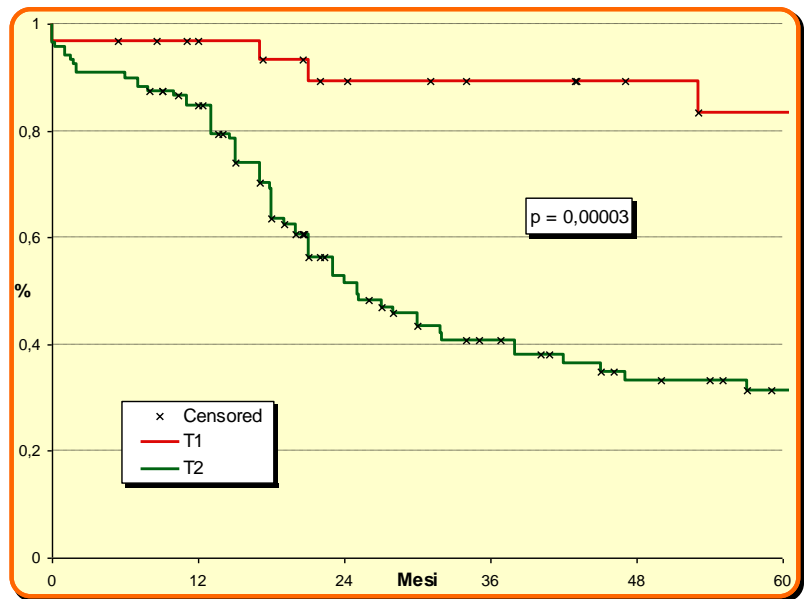
Curva 2 – Sopravvivenza per tipo di intervento

Dall'analisi della sopravvivenza a 5 anni in rapporto al tipo di intervento eseguito: la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a gastrectomia totale e di quelli sottoposti a gastroresezione è risultata rispettivamente del 29,5 \pm 7,8% e del 45,6 \pm 5,1%; tale differenza non è risultata significativa ($p=0,237$).



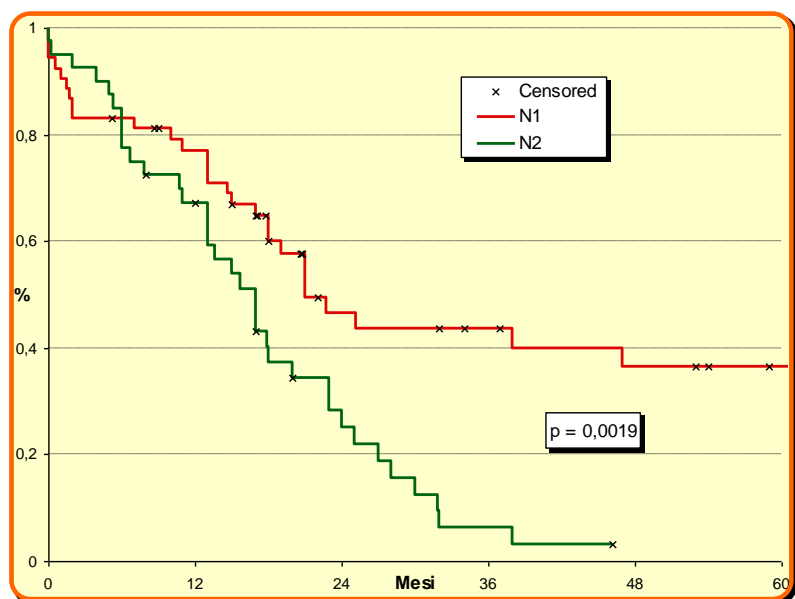
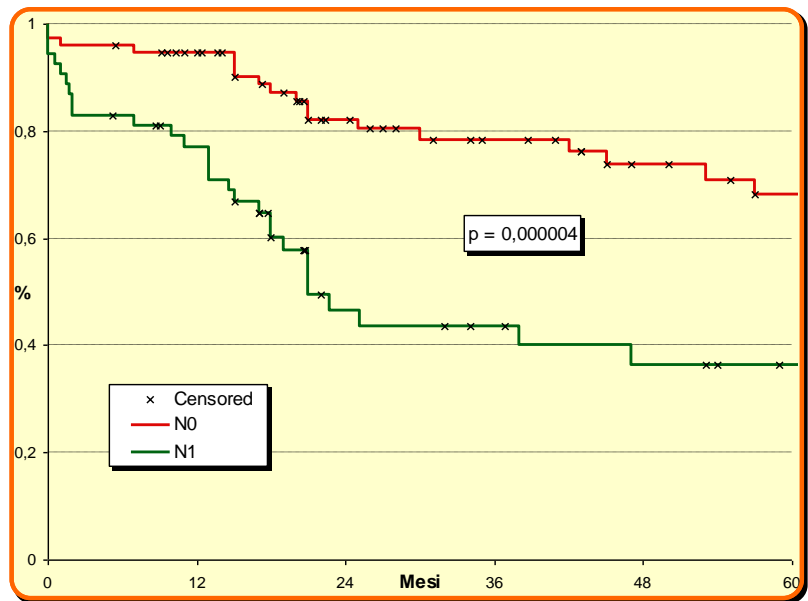
Curva 3 – Sopravvivenza per parametro T

Il parametro T si è dimostrato un fattore prognostico molto importante: infatti la prognosi è peggiorata in modo statisticamente significativo ($p < 0,0001$) passando da T1 a T2: a 5 anni la sopravvivenza dei pazienti classificati T1 è stata del 83,4 \pm 7,9%; per i T2 del 31,3 \pm 5,18%; per i T3 non è stato possibile impostare una curva data l'esiguità del campione. L'insieme dei pazienti con neoplasia T1 rappresentava il 17,6% mentre quello con T2 il 65,4%.



Curve 4 e 5 – Sopravvivenza per parametro N

Anche il parametro N è risultato significativo come fattore prognostico e la differenza di sopravvivenza tra N0 ed N1 (curva 4) e tra N1 e N2 (curva 5) è risultata statisticamente significativa ($p < 0,01$). I pazienti N0 hanno avuto una sopravvivenza a 5 anni del $68,13 \pm 6,6\%$, gli N1 del $36,41 \pm 7,9\%$. Nessun N2 è risultato vivo a 5 anni. Gli N3 non sono stati elaborati per l'esiguità del campione. Il 41,8% dei casi esaminati era N0, il 29,1% N1 e il 22,0% N2.



Per quanto riguarda la sopravvivenza per stadio di malattia abbiamo scelto di confrontare lo stadio I e lo stadio 2 per avere un campione consistente.

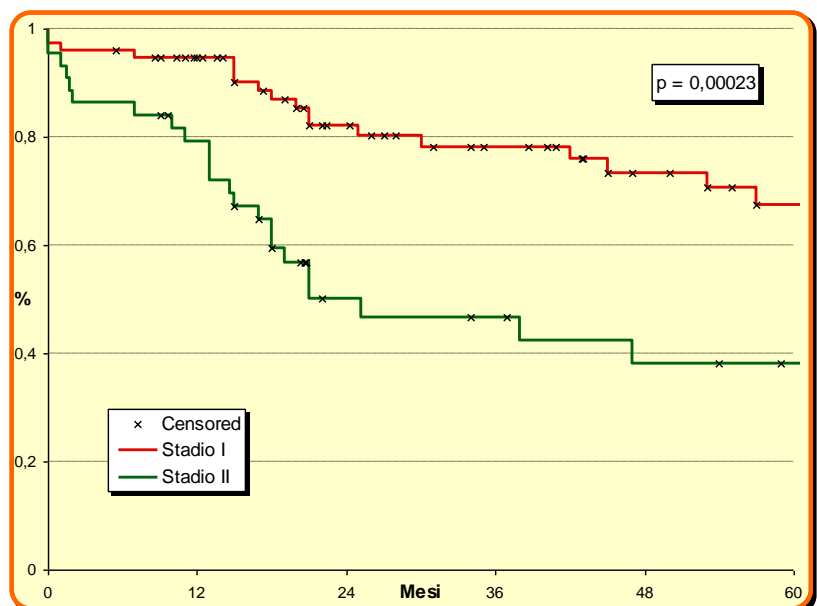
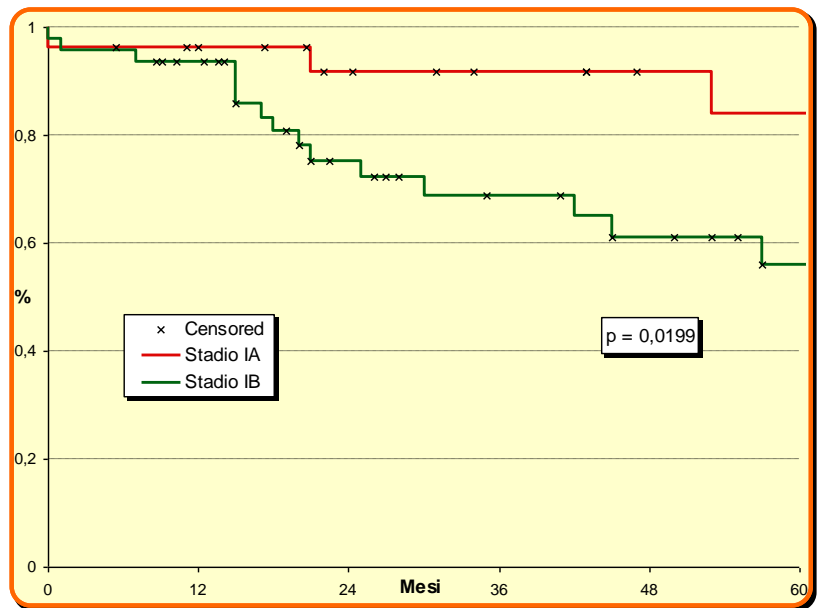
Abbiamo inoltre confrontato lo stadio IA e IB.

Per lo stadio 0 è stato inutile eseguire la curva dato che fino a 4 anni la sopravvivenza è stata del 100% ed a 5 del $91.67 \pm 15.6\%$.

Curve 6 e 7 – Sopravvivenza per stadio

Fra stadio IA e IB (curva 6) la sopravvivenza a 5 anni è progressivamente scesa ed in modo abbastanza significativo ($p=0,0199$), 84,06 \pm 8,9% per il IA, 56,03 \pm 9,1% per il IB.

Fra stadio IA/IB e II (curva 7) la sopravvivenza a 5 anni è scesa ed in modo significativo ($p=0,00023$), 67,53 \pm 6,7% per il IA/IB, 38,14 \pm 8,7% per il II.



Casistica Precedente di Confronto

Qui di seguito viene riportata brevemente casistica e risultati ottenuti dal trattamento chirurgico del carcinoma gastrico presso gli Istituti diretti dal Professor Pezzuoli fra il 1972 ed il 1990.

Scopo di questo capitolo infatti è il confronto dei risultati della nostra casistica attuale, evidenziati nel capitolo precedente, con quelli ottenuti dalla casistica di quegli anni.

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico per carcinoma gastrico furono 240, 147 di sesso maschile e 93 di sesso femminile; di questi l'80% aveva una età superiore ai 55 anni, con una età media di circa 60 anni.

80 furono le gastrectomie totali, 109 le gastroresezioni, 20 le gastrectomie totali allargate, 20 laparotomie esplorative e 11 interventi palliativi (10 GEA ed 1 digiunostomia).

Nel 13,3% si ebbero complicanze post-operatorie: 6,3% complicanze di tipo generale (embolia polmonare, edema polmonare, ischemia cardiaca o cerebrale), mentre nel 7,1% complicanze specifiche legate all'intervento chirurgico: 14 fistole anastomotiche, 2 sanguinamenti anastomotici ed 1 ascesso subfrenico. La maggior parte di queste complicanze si ebbero dopo gastrectomia totale (7 casi), seguite dalle gastroresezioni (6 casi) e dalle gastrectomie totali allargate (4 casi). Percentualmente l'intervento con più complicanze fu la gastrectomia totale allargata (20%), seguita dalla gastrectomia totale (8,8%) e dalla gastroresezione (5,5%).

La mortalità fu del 5,4% e le cause di morte furono in 7 casi per complicanze di carattere generale ed in 6 casi per complicanze specifiche all'intervento.

Il 49,4% di questi pazienti ebbe una localizzazione antrale della neoplasia, al corpo nel 20,7%, al fondo del 3,8%, mentre nel 19,3% interessò più sedi gastriche. In 15 casi, nel 6,6% si trattò di neoplasie insorte su moncone gastrico dopo gastroresezione per ulcera o pregressa neoplasia.

Nel 8,7% dei casi il tumore si rivelò un Early gastric cancer; negli altri l'aspetto macroscopico fu vegetante nel 15,8%, ulcerato nel 28,5%, infiltrante ulcerato nel 20,4%, diffuso nel 13,3%, mentre per i restanti casi non fu possibile riconoscere l'aspetto della neoplasia.

Il 28% dei pazienti ebbe una neoplasia di tipo intestinale, ed il 16% di tipo diffuso; nei restanti casi non fu possibile classificare la neoplasia secondo Lauren.

Il 37% furono classificati come adenocarcinomi tubulari, 22% mucinosi, 14,4% indifferenziati, 13,5% scarsamente differenziati, 6,3% a cellule con anello con castone, 5% papillari ed 1,8% tipo miscellanea.

Solo 1 di questi pazienti risultò appartenere allo stadio 0 (Tis), 29 allo stadio IA, 53 al IB, 49 allo stadio II, 34 allo stadio IIIA, 34 al IIIB e 20 al IV stadio. In 20 pazienti la classificazione TNM non risultò completa. Il 12,4% era stadato come T1 e il 34,3% come T2.

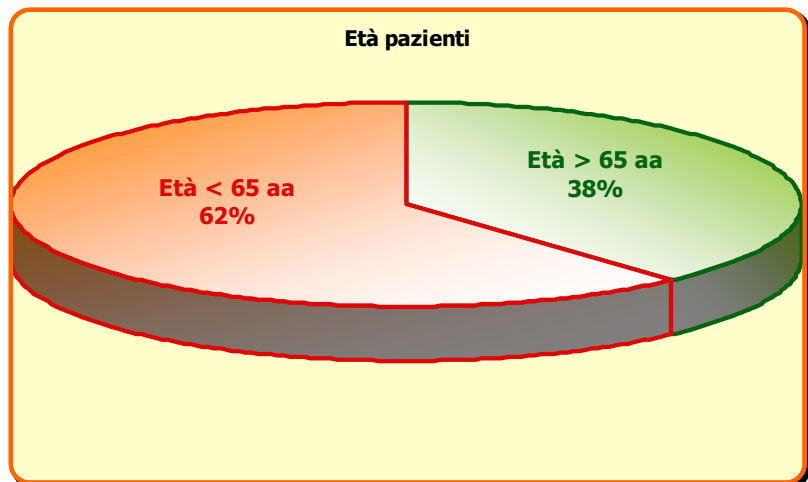
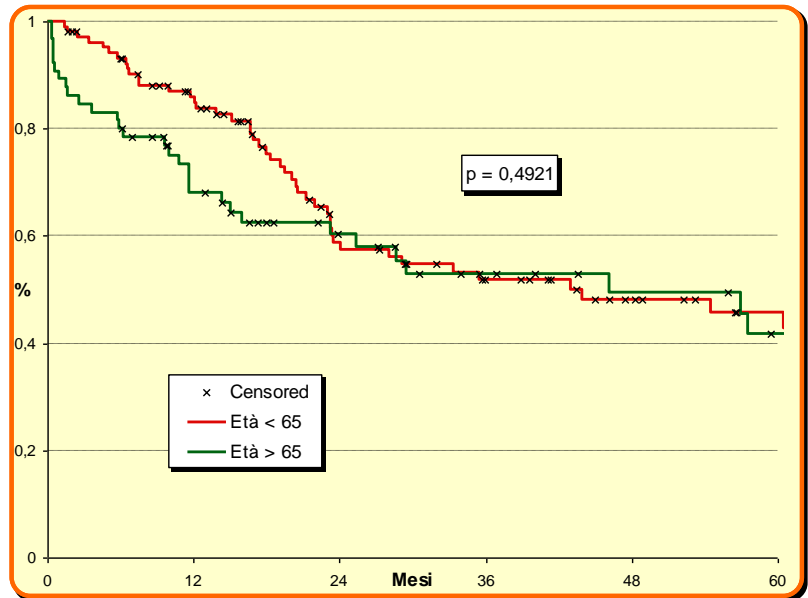
La linfadenectomia venne eseguita in considerazione dell'estensione dell'invasione linfonodale, dato formulato intraoperatoriamente: generalmente si trattò di una D1 o D2.

Le tecnica di scelta per la ricostruzione fu la "Roux en y"; più raramente si eseguì una ricostruzione con ansa ad omega. La ricostruzione con ansa interposta fu sempre eseguita fra il 1975 ed il 1978. La digiunostomia venne sempre eseguita dopo gastrectomia totale ma solo dal 1984 in poi.

Fu anche allora analizzata la sopravvivenza di questi pazienti secondo i più comuni parametri prognostici, utilizzando la formula di Kaplan Maier con deviazione standard calcolata secondo la formula di Greenwood; il confronto statistico fu eseguito con il log-rank test.

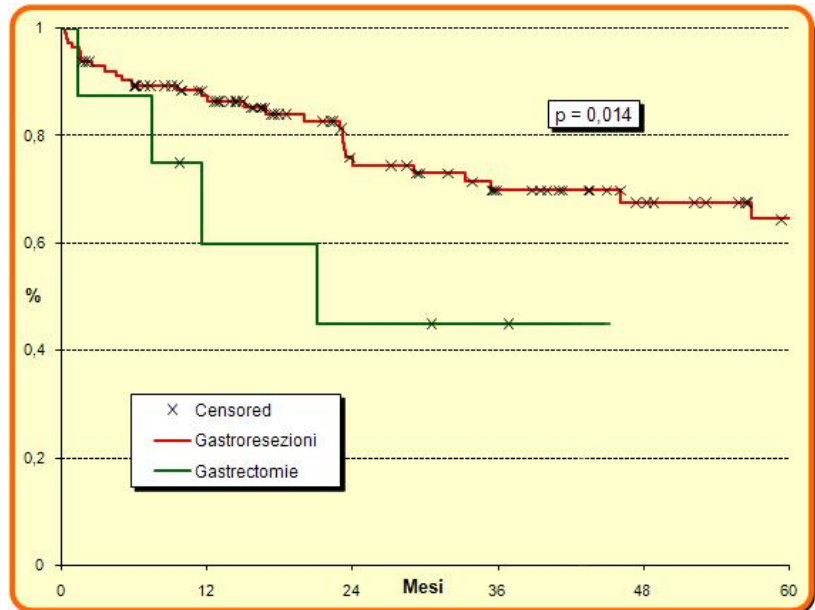
Curva 1 – Sopravvivenza per età

Nessuna differenza venne rilevata in funzione dell'età; infatti, per i pazienti di età inferiore a 65 anni la sopravvivenza a 5 anni risultò del 46,3 ± 7%, praticamente sovrapponibile a quella rilevata nei pazienti più anziani (> 65 aa) che fu del 46 ± 12%.



Curva 2 – Sopravvivenza per tipo di intervento

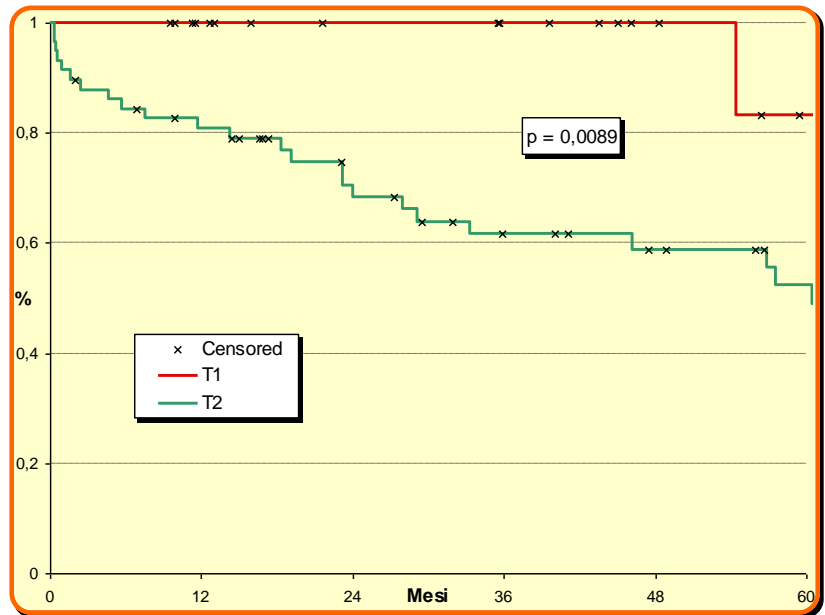
Nessuna differenza si evidenziò anche nell'analisi della sopravvivenza a 5 anni in rapporto al tipo di intervento eseguito: infatti si dimostrò una sopravvivenza sovrapponibile tra i pazienti sottoposti a gastrectomia totale e quelli sottoposti a gastroresezione che risultò rispettivamente del 47 ± 14% e del 45,8 ± 8%.



Analizzammo quindi la sopravvivenza dei pazienti resecati in modo radicale secondo i parametri del TNM.

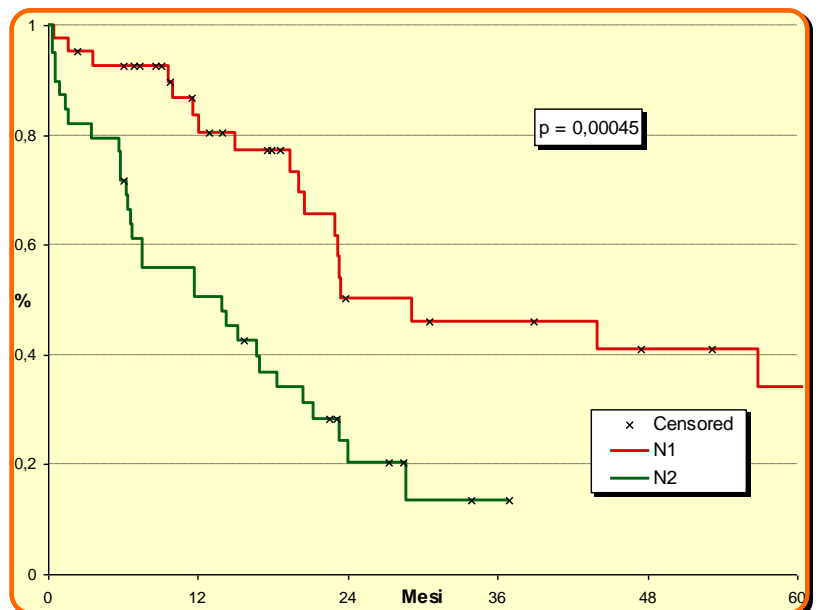
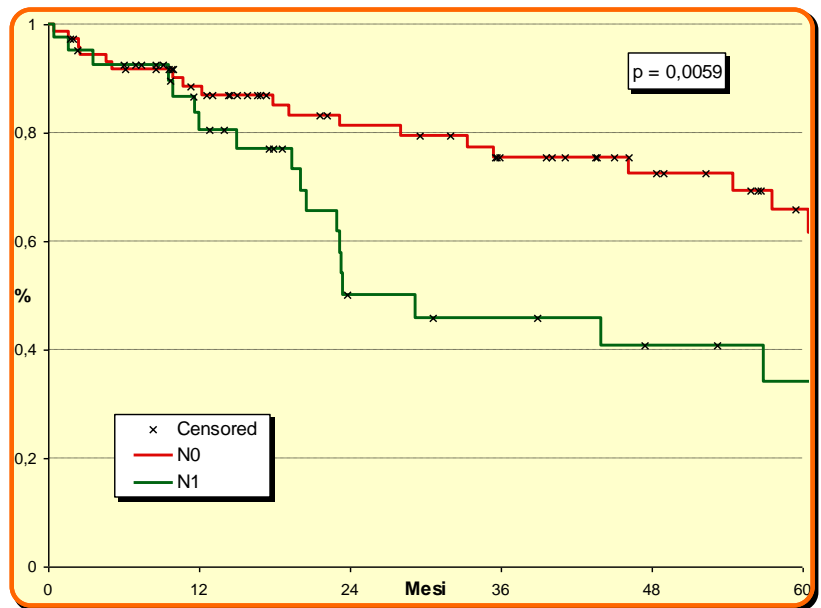
Curva 3 – Sopravvivenza per parametro T

Il parametro T si dimostrò un fattore prognostico molto importante: infatti la prognosi peggiorò in modo statisticamente significativo ($p < 0,01$) passando da T1 a T2: a 5 anni la sopravvivenza dei pazienti classificati T1 fu del $83 \pm 29\%$ e per i T2 del $57,5 \pm 11\%$. Nel campione in esame, il 12,4% dei casi fu classificato T1 e il 34,3% T2.



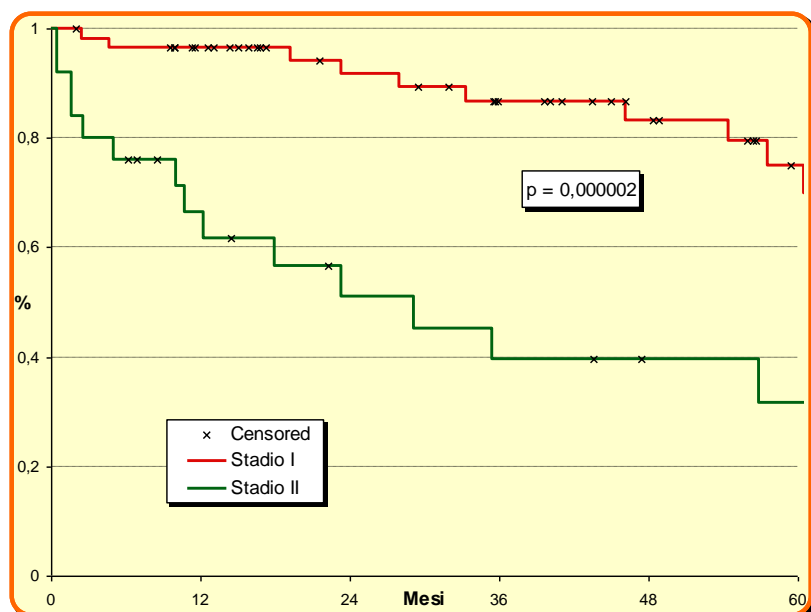
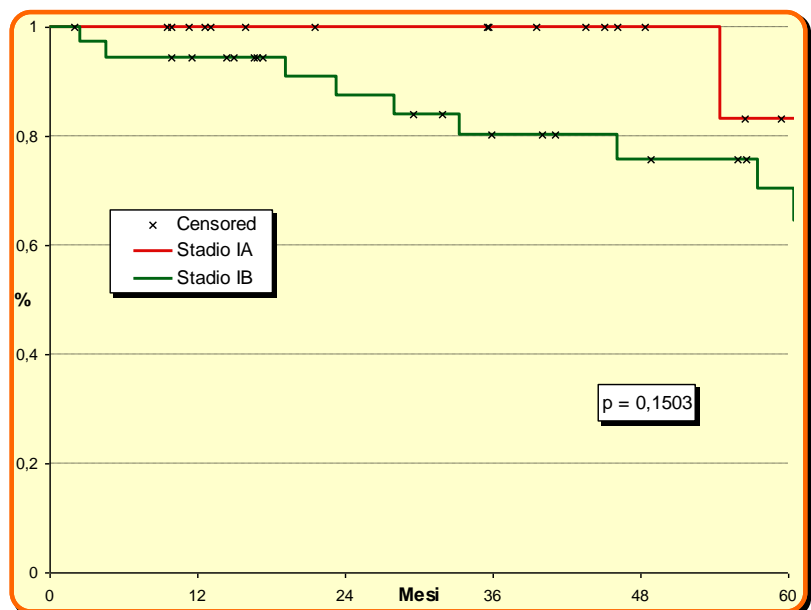
Curve 4 e 5 – Sopravvivenza per parametro N

Anche il parametro N risultò significativo ($p < 0,01$) come fattore prognostico e la differenza di sopravvivenza tra N0 ed N1 e tra N1 e N2 risultò statisticamente significativa. I pazienti N0 ebbero una sopravvivenza a 5 anni del $67 \pm 11\%$, gli N1 del $35 \pm 14\%$, gli N2 del $17 \pm 15\%$. Nella serie esaminata il 43,2% dei casi era N0, il 24,3% N1 e il 23,1% N2; non vi furono N3.



Curva 6 – Sopravvivenza per stadio

L'analisi della sopravvivenza eseguita secondo gli stadi diede risultati variabili soprattutto in conseguenza della numerosità del campione utilizzato; in particolare, importante dal punto di vista statistico risultò la differenza tra S1 e S2 e fra S1 ed S3. Non significativo risultò il confronto fra S2 e S3. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni si attestò per S1 al 75 \pm 12%, per S2 al 34,5 \pm 17%, per S3 al 25,6 \pm 11% ed infine per S4 a 2 anni risultarono vivi 2 pazienti (18 \pm 22%), di cui non si ebbe più notizia ai successivi follow-up.



Confronto fra le due casistiche

Dall'analisi dei risultati ottenuti dalla casistica più recente si evidenziano diverse analogie con la casistica precedente, ma anche alcune importanti differenze.

Innanzitutto abbiamo operato un numero maggiore di pazienti in rapporto agli anni presi in esame: 255 in 16 anni (15,9 pz/anno) rispetto a 240 pazienti in 18 anni (13,7 pz/anno).

Per quel che riguarda le classificazioni istologiche non ci sono differenze importanti, da sottolineare è la percentuale maggiore di Early gastric cancer in questi anni rispetto al passato: 11% vs 8,7%.

Riguardo il TNM abbiamo delle differenze: attualmente è maggiore il numero di T in situ, 30 vs 1; per gli altri stadi, abbiamo più neoplasie reseccate ai primi stadi (40,8% vs 34,5%): 16 vs 29 al IA, 58 vs 53 al IB, 56 vs 49 al II, 48 vs 34 al IIIA, 12 vs 34 al IIIB e 35 vs 20 al IV (vedi tabella).

Come tipologia di intervento il dato significativo è che la gastrectomia totale oggi viene eseguita raramente, nel 21,2% dei casi, mentre in passato veniva eseguita nel 33,3% dei casi.

Per quel che riguarda le complicanze post-operatorie oggi abbiamo risultati migliori: 8% vs 13,4% in totale: 2% vs 6,2% di complicanze generali, 6% vs 7,2% di complicanze specifiche legate all'intervento; anche la mortalità è scesa: 3,5% vs 5,4%: 2 decessi vs 7 per complicanze generali; 7 decessi vs 6 per complicanze specifiche legate all'intervento (vedi tabella).

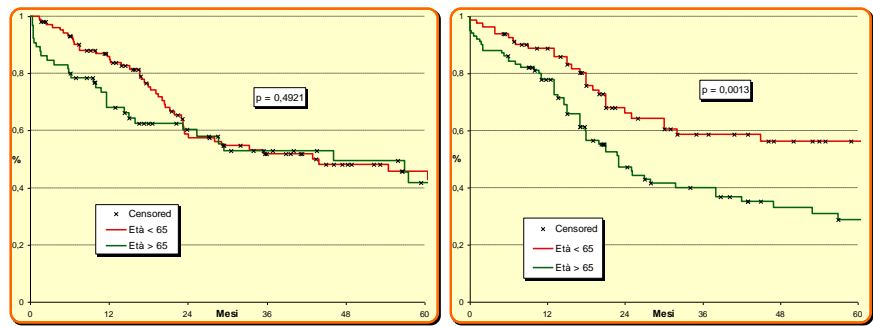
	1970 – 1990 240pz./18aa.	1992 – 2007 255pz./16aa.
Early cancer	8,7%	11%
Tis	1	30
IA	29	16
IB	53	58
II	49	56
IIIA	34	48
IIIB	34	12
IV	20	35
Complicanze totali	13,4%	8%
Complicanze generiche	6,2% (7 fatali)	2% (2 fatali)
Complicanze specifiche	7,2% (6 fatali)	6% (7 fatali)
Mortalità	5,4%	3,5%

Riguardo la linfadenectomia non abbiamo cambiato atteggiamento rispetto al passato; le tecniche chirurgiche sono le medesime dal 1984, sia per quel che riguarda il tempo demolitivo che quello ricostruttivo: la Roux nelle gastrectomia totali, la Billroth II nelle gastroresezioni.

Per il confronto delle curve di sopravvivenza è difficile trarre delle sicure conclusioni in quanto i due campioni non sono omogenei. Le due casistiche infatti comprendono due lunghi periodi che, succedutisi nel corso di quasi quarant'anni, sono diversi per approccio diagnostico e terapeutico.

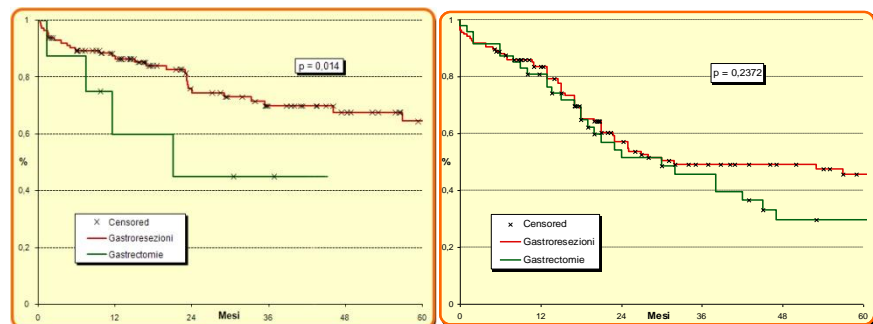
Curve 1a e 1b - Sopravvivenza in base all'età

L'andamento delle curve di sopravvivenza per fasce di età non mostra differenze significative tra i due periodi considerati, mentre nel periodo tra il 1992 e il 2007 risulta migliore in modo significativo la sopravvivenza dei pazienti < 65 anni.



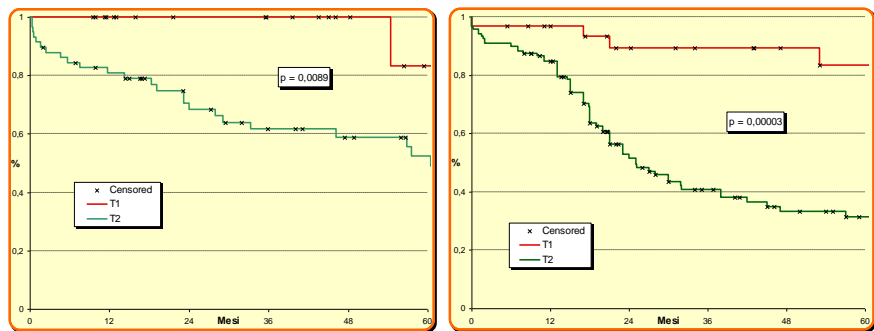
Curve 2a e 2b - Sopravvivenza in base a tipo di resezione

Nei due periodi esaminati non esistono differenze statisticamente significative tra i due tipi di interventi (resezione parziale, gastrectomia totale) anche se le gastroresezioni tendono ad avere una maggiore sopravvivenza che si mantiene stabile fino a 80 mesi dall'intervento.



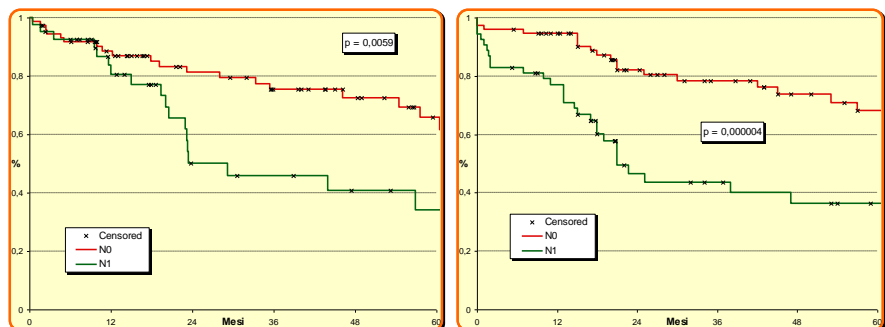
Curve 3a e 3b - Sopravvivenza in base a T

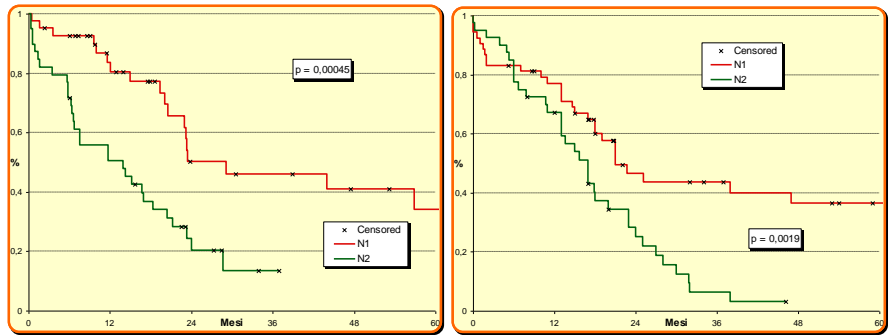
Il parametro T sembra essere un parametro ad alto valore prognostico dal momento che i T1 vivono significativamente meglio che T2 in entrambi i periodi. Le curve di sopravvivenza ricavate dalla serie più recente risultano essere peggiori di quelle precedenti, soprattutto per quanto riguarda la variabile T2. Ciò è imputabile principalmente alla disomogeneità dei campioni: nella prima serie infatti i T1 e i T2 rappresentavano rispettivamente il 12,4% e il 34,3% dei casi, contro il 17,6% e il 65,4% della serie più recente. In quest'ultima serie, inoltre, vi erano 5 casi di N3, variabile invece assente nella casistica di confronto.



Curve 4a, 4b e 5a, 5b -- Sopravvivenza in base a N

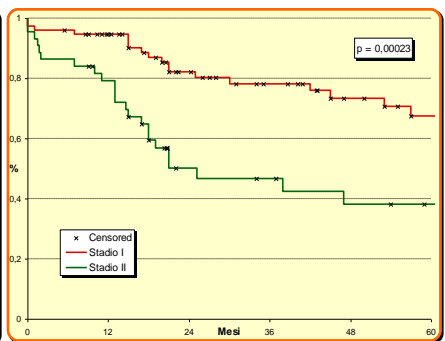
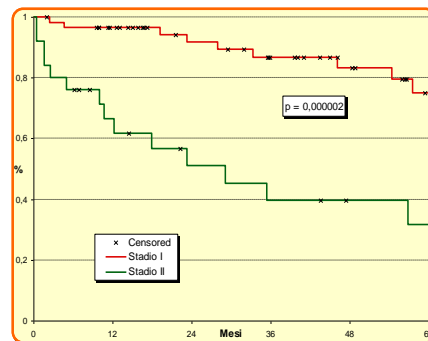
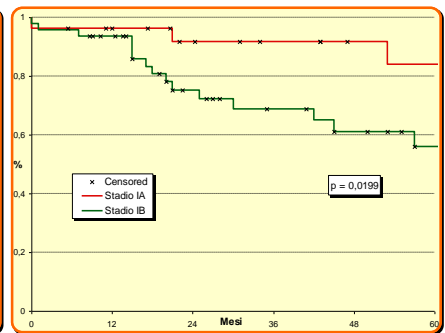
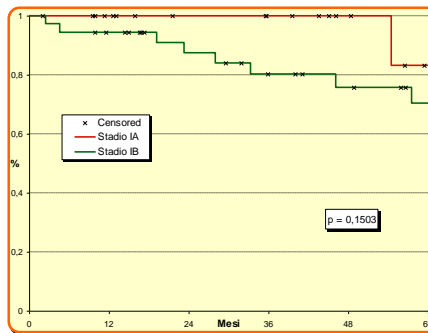
Anche il parametro N, che esprime l'estensione della malattia, risulta significativamente correlato alla sopravvivenza. Gli N0 hanno migliori tassi di sopravvivenza a 5 anni degli N1; allo stesso modo gli N1, come atteso, sopravvivono meglio degli N2.





Curve 6a, 6b e 7a, 7b - Sopravvivenza in base agli stadi

La differenza di sopravvivenza tra diversi stadi di malattia si conferma significativa in entrambi i periodi. Nel periodo più recente si rileva altresì una differenza significativa tra lo stadio IA e IB.



Conclusioni

Nonostante il calo dell'incidenza nelle ultime decadi, il carcinoma gastrico continua ad avere una elevata letalità, con una prognosi a distanza assai sfavorevole.

Solo la chirurgia, grazie ad un consistente calo della mortalità operatoria legato ai progressi di ordine anestesiologicalo e tecnico, permette di raggiungere buoni livelli di sopravvivenza, soprattutto quando è possibile diagnosticare la neoplasia ad uno stadio iniziale. In presenza di EGC abbiamo visto come la sopravvivenza a 5 anni possa raggiungere il 95%, allo stadio IA supera l'80%.

Ormai codificata è l'indicazione e la tecnica chirurgica, sia curativa che palliativa, nel tempo demolitivo e ricostruttivo, sia per quel che riguarda le resezione gastriche distali sia per le gastrectomie totali.

Anche la laparoscopia sta trovando il suo spazio: l'indicazione per la stadiazione intraoperatoria è consolidata; cominciano a comparire in letteratura le prime casistiche di resezioni gastriche, ma i dati, ancora esigui, non permettono di trarre delle conclusioni definitive.

Dibattito ancora aperto è l'importanza da attribuire alla linfadenectomia allargata:

- in Giappone la linfadenectomia D2, D3 ed anche D4 viene praticata di routine con segnalazioni di sopravvivenza marcatamente maggiori rispetto alle linfadenectomia ivi eseguite di tipo D1 e D2 ed in assenza di complicanze maggiori.
- In Occidente si è visto invece come la sopravvivenza sia meno influenzata dal tipo di linfadenectomia; per quel che riguarda morbidità e mortalità post-operatoria, non c'è un orientamento comune, ma dipende dalle casistiche.

Per quel che riguarda gli interventi allargati si è visto che questi sono praticati, determinando un possibile miglioramento della prognosi, an-

che se gravati da complicanze post-operatorie via via tanto maggiori quanto più imponente è la demolizione.

Dal confronto dei dati ottenuti dalla casistica degli anni fra il 1972 ed il 1990 e fra gli anni compresi dal 1992 al 2007, si traggono le seguenti conclusioni:

- Nel periodo più recente che abbiamo esaminato abbiamo operato un numero relativamente maggiore di carcinomi gastrici e di questi abbiamo resecato un maggior numero di neoplasie appartenenti agli stadi iniziali.
- Rispetto al passato si tende a essere più conservativi: attualmente la gastrectomia totale si esegue raramente, solo in casi di neoplasie molto estese o localizzate elettivamente a livello del fondo o del corpo prossimale.
- Per quel che riguarda mortalità e morbidità, le complicanze postoperatorie sono diminuite, in particolar modo quelle di tipo generale.
- Un raffronto fra le curve di sopravvivenza delle due casistiche non è proponibile per la disomogeneità dei campioni in esame. Tuttavia oggi come in passato sono risultate significative le differenze di sopravvivenza per stadi; nessuna differenza significativa si è ottenuta invece dall'analisi della sopravvivenza in base al tipo di resezione eseguita. Oggi è invece più rilevante rispetto al passato l'età anagrafica in quanto parametro statisticamente molto significativo.
- Pur riducendo al minimo gli interventi "allargati", è stato possibile eseguire resezioni D2 abbassando nel contempo il tasso di mortalità perioperatoria.

Globalmente parlando dunque, la sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro dello stomaco resecati in modo radicale (R0) dipende più dallo stadio della malattia che non dal tipo di tecnica resettiva proposta (GT vs GR). Il ruolo della estensione della linfadenectomia e della resezione rimane tuttora aperto. Il goal principale del trattamento chirurgico resta quello di ottenere una resezione R0.

Bibliografia

1. Adashek K., Sanger J., Longmire JR. Cancer of the stomach. Review of ten year intervals. *Ann. Surg.*; 189: 6, 1979
2. Akoh JA, Sedgwick DM, Macintyre IMC. Improving results in the treatment of gastric cancer: an 11 year audit. *Br J Surg*; 78: 349-351, 1991
3. Allum WH, Powel D, McConkey CC, Fielding JWL. Gastric cancer: a 25 year review. *Br J Surg*; 76: 535-539, 1989
4. Andreoli B et al. Il carcinoma gastrico: i risultati della terapia chirurgica a distanza. 88° congresso SIC, Comunicazioni, CIC Ed, 1986, volume 2, pag 871
5. Armstrong CP, Dent DM. Factors influencing prognosis in carcinoma of the stomach. *Surg Gyn Obst*; 162: 343, 1986
6. Ballesta Lopez C, Ruggero R, Bastida X, Nieto B, Hassan H. Analisi comparativa nel cancro gastrico della gastrectomia totale allargata con linfadenectomia con altre tecniche chirurgiche. *Minerva Chirurgica*, 45: 619-623, 1990
7. Battezzati M, Percivale P, Secco GB, Rovida S, Santi F, Fardelli R. Gastric cancer: a review of 400 consecutive cases. *Int Surg*; 71: 27-31, 1986
8. Boddie AWJ, MacBride CM, Balch CM. Gastric cancer. *Am J Surg*; 157: 585-606, 1989
9. Boku T, Nakane Y, Okusa T, Hirozane N, Imabayashi N, Hioki K, Yanamoto M. Strategy For lymphadenectomy of gastric cancer. *Surgery*; 38: 585-592, 1989
10. Borchard F. Classification of gastric carcinoma. *Hepato-Gastroenterology*; 37: 223-232, 1990
11. Bozzetti F, Regalia E, Bonfanti G, Doci R, Ballarini B, Gennari L. Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach. *Br J Surg*; 77: 53-56, 1990
12. Braga M, Foppa L, Zuliani W, Cristallo M, Di Carlo V. Malnutrizione dopo gastrectomia totale. *Minerva Chirurgica*; 45: 625-, 1990
13. Breaux GR, Bringaze W, Chappuis C, Cohn I. Adenocarcinoma of the stomach: a review of 35 years and 1710 cases. *World Surgery*; 14: 580-586, 1990
14. Bresadola F, Soro P, Uzzau A, Muretti P, Arru A, Dore F, Madeddu G, Serra F, Mura G, Masala C, De Anna D, Liboni A. Terapia chirurgica delle neoplasie gastriche. *Chirurgia*; vol 3, 5: 227-232, 1990
15. British Stomach Cancer Group. Resection line disease in stomach cancer. *Br. Med J*; 289: 601-603, 1984
16. Carboni M., Guadagni S, Catatci M. Il chirurgo e il carcinoma dello stomaco. *Chirurgia*; 4: 29-33, 1991
17. Cassel P., Robinson JO. Cancer of the stomach. a review of 854 patients. *Br J Surg*; 63: 606, 1976
18. Catania G, Cardì F, Azzarello G, Chiarenza O, Beneventano G, Migliore M, Bucceri A, Sciuto A. Gastrectomia totale versus resezione gastrica distale per cancro dello stomaco a sede antrale. *Chirurgia*; vol 3, 12: 617-623, 1990
19. Chesslyn-Curtis S, Aldridge MC, Biglin J, Dje J, Chadwick SJD, Dudley HAF. Effect of splenectomy on Gram – bacterial clearance in the presence and absence of sepsis. *Br J Surg*; 74:770-773, 1987
20. Costello CB, Taylor TV, Torrance B. Personal experience in the surgical management of carcinoma of the stomach. *Br J Surg*; 64: 47, 1977
21. De Arextabala X, Konishi K, Yonemura Y, Ueno K, Yagi M, Noguchi M, Miwa K, Miyazaki I. Node dissection in gastric cancer. *Br J Surg*; 74: 770-773, 1987

22. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg*; 75: 110-112, 1988
23. GDi Matteo G, Cancrini A, Palazzini G, Boemi L. Nostra esperienza con le suturatrici meccaniche in chirurgia digestiva. *G. Chir.*; 6: 414
24. Dupont J, Lee R, Burton G, Cohn I. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1497 cases. *Cancer*; 41: 941-947, 1978
25. Ferguson CM. Esophago-gastrectomy using the EEA stapling instrument. *Ann. Surg*; 51: 223-225, 1985
26. Fiocca R, Villani L, Tenti P et al. Characterization of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucoplastic, intestinal and goblet cells. An histopathologic, histochemical and ultrastructural study of early and advanced tumors. *Path Res Pract*; 182: 308-325, 1987
27. Fletcher J, Little JM. A comparison of parenteral nutrition and early post operative enteral feeding on the nitrogen balance after major surgery. *Surgery*; 1000: 21-24, 1986
28. Fujita Y, Nishioka B, Sakita M et al. Conservative surgery for regional lymphadenectomy in the treatment of early gastric cancer. *Jpn J Surg*; 13: 184-190, 1983
29. Gaggiotti G. Manuale di nutrizione enterale. Ed. Minerva Medica, 1990
30. Gennari L, Bozzetti F, Bonfanti G et al. Subtotal vs total gastrectomy for cancer of lower two-thirds of the stomach: a new approach to an old problem. *Br J Surg*; 73: 534-538, 1986
31. Gilbertsen VA. Results of treatment of stomach cancer: an appraisal of efforts for more extensive surgery and a report of 1983 cases. *Cancer*; 23: 1305-, 1969
32. Gouzi GL, Huguier M, Fagiez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F, Paquet JC, Hay JM. Total vs sub-total gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg*; 209: 534-538, 1989
33. Guerrera G, Fabi P, Prandini N, De Anna D, Sortini A, Rubbini M, Marzola R, Bagni B, Feggi L, Bresadola F, Donini I. Studio funzionale scintigrafico comparato di tre diverse tecniche di ricostruzione dopo gastrectomia totale. *Minerva Chirurgica*; 44, 17: 1881-1887, 1989
34. Guerrera G, Fabi P, Taddia C, Sortini A, Intini S, Marzola R, Bergamini M, Carrella G, Donini I. Risultati chirurgici nel trattamento dell'early gastric cancer. *Minerva chirurgica*, 43, 13-14: 1133-1137, 1988
35. Guillou PJ, Monson JRT. Immunological contribution to the management of gastric cancer. *Hepatogastroenterology*; 36: 86-91, 1989
36. Gullà P, Serafini S, Micheletti M, Gullà N, Tristaino B. La ricostruzione con stapler dopo gastrectomia totale a confronto con l'anastomosi manuale. *Minerva Chirurgica*; 44, 17: 1889-1892, 1989
37. Gunderson L, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*; 8: 1-11, 1982
38. Habu H, Saito N, Sato Y, Takeshita K, Sunagawa M, Endo M. Results of surgery in patients with gastric cancer extending to the adjacent organs. *Hepatogastroenterology*; 37: 417-420, 1990
39. Hermreck AS, Crawford DG. Esophageal anastomotic leak. *Am J Surg*; 132: 794-798, 1976
40. Haraguchi M, Okamura T, Sugimachi K. Accurate prognostic value of morphovolumetric analysis of advanced carcinoma of the stomach. *Surg. Gyn. Obst.*; 167: 335-339, 1987
41. Hayashida T, Kidokoro T. End results of early gastric cancer collected from 22 institutions. *Stomach Intestine*; 4: 1077-, 1969
42. Inberg MV, Heionen R, Rantakokko V, Viikari SJ. Surgical treatment of gastric carcinoma: a regional study of 2550 patients over a 27 year period. *Arch Surg*; 110: 703-, 1975
43. Jex RK, Von Heerder J, Wolff BG, Ready RL, Ilstrup DM. Gastrointestinal anastomoses. Factors affecting early complications. *Am. Surg*; 206: 138-141, 1987

44. Juhl H. New approaches in gastric cancer research: monoclonal antibodies in diagnosis and therapy. *Hepatogastroenterology*; 36: 27-32, 1989
45. JRSGC (Ed Kajitani T). The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Parts I and II. *Jap J Surg*: 127-145, 1981
46. Kaibara N, Hamazoe R, Iitsuka Y, Maeta M, Koga S. Hypertermic peritoneal perfusion combined with anticancer chemotherapy as prophylactic treatment of peritoneal recurrence of gastric cancer. *Hepatogastroenterology*; 36: 75-78, 1989
47. Kaibara N, Sumi K, Yonekawa M, Ohta M, Makino M, Kimura O, Nishidoi H, Koga S. Does extensive dissection of lymphonodes improve the results of surgical treatment of gastric cancer?. *Am J Surg*; 159: 218-221, 1990
48. Kampshoer GH, Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T. The effect of blood transfusion on the prognosis of patients with gastric cancer. *World J Surg*; 13(5): 637-643, 1989
49. Kampshoer GH, Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Okabayashi K, Van de Velde CJH. Computer analysis in making preoperative decision: a rational approach to lymphonode dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg*; 76: 905-908, 1989
50. Keller JW, Kinsey DL. Gastric cancer: a survey of five hundred and seventy four cases. *Ohio State Med J*; 61: 1083., 1965
51. Koba F, Akiyoshi T, Arinaga S, Wada T, Tsuji H. Cell-mediated cytotoxic activity of regional lymphonode cells from patients with gastric carcinoma. *Jpn J Surg*; 17: 83-90, 1987
52. Kodama Y, Okamura T, Soejima K, Matsusaka T, Inocuchi K. Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer*; 51: 320-326, 1983
53. Kodama Y, Sugimachi K, Soejima K, Matsusaka T, Inocuchi K. Evaluation of extensive lymphonode dissection for carcinoma of the stomach. *World J Surg*; 5: 241-248, 1981
54. Korenaga D, Okamura T, Baba H, Saito A, Sugimachi K. Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs. *Br J Surg*; 75: 12-15, 1988
55. Kremer K, Lierse W, Platzer W, Schreiber HW, Steichen FM. Grande atlante di tecnica chirurgica: esofago, stomaco e duodeno. Zannini G, Vol 1, ed USES
56. Lortat-Jacob JL, Giuli R, Estenne B, Clot PH. Interpret de la gastrectomie totale pour le traitement des cancers de l'estomac. Etude der 482 interventions radicales. *Chirurgie* ; 101 : 159-167, 1975
57. Martinelli V, Piermattei A, Fianza F, Merli L, Egidi A, Angelici A. La nutrizione parenterale totale nel paziente candidato a gastrectomia totale per cancro. *Minerva Chirurgica*; 45, 3: 183-188, 1990
58. Maruyama K. The most important factors for gastric cancer patients. A study using univariate and multivariate analyses. *Scand J Gastroenterol*; 22: 63-68, 1987
59. Martinelli V, Piermattei A, Palumbo P, Angelici A. Risultati funzionali e qualità della vita nel gastrectomizzato. *Chirurgia*; 4: 180-183, 1991
60. Maruyama K, Gunven P. Lymphonode metastases of gastric cancer. General patterns in 1931 patients. *Ann Surg*; 210: 595-602, 1989
61. McNeer G, Bowden L, Booher RJ, McPealk C. Elective total gastrectomy for cancer of the stomach: end results. *Ann Surg*; 180: 252-256, 1974
62. Miholic J, Meyer HJ, Muller MJ, Weimann A, Pichlmayr R. Nutritional consequences of total gastrectomy: the relationship between mode of reconstruction, postprandial symptoms and body composition. *Surgery*; 108, 3: 488-494, 1990
63. Mitsudomi T, Matsusaka T, Wadasugy K, Takenaka M, Kume K, Fujinaga Y, Teraoka H, Ivashita A. A clinical pathological study of gastric cancer with special reference to age of the patients: an analysis of 1630 cases. *World J Surg*; 13: 125-, 1989

64. Moreno Gonzales E, Arias Diaz J, Gutierrez Gomez M, Kempin Kalleia J, Hidalgo Pascal M, Jover Navalon JM, Mansilla Molina D. Lymphatic dissemination of gastric cancer, therapeutic implications. *Hepatogastroenterology*; 36: 66-70, 1989
65. Muggia Sullam M, Bower R, Murphy R, Joffe S, Fischer J. Post operative enteral versus parenteral nutrition support in gastrointestinal surgery. *Am J Surg*; 149: 106-111, 1985
66. Nagata T, Ikeda M, Nakayama F. Changing state of gastric cancer in Japan. Histologic perspective of the past 76 years. *Am J Surg*; 145: 226-, 1983
67. Nakayjma T, Nishi M. Surgery and adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Hepatogastroenterology*; 36: 79-85, 1989
68. Netter FH. Atlante di anatomia, fisiopatologia e clinica. Apparato digerente, vol 6, parte I, Collezione CIBA
69. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer: a review of the Japanese Experience. *Cancer*; 64: 2053-2062, 1989
70. Okamura K, Tsujitani S, Konirenaga D, et al. Lymphadenctomy for cure in patients with early gastric cancer and lymphonode metastasis. *Am J Surg*; 155: 476-480, 1988
71. Ooi A, Mai M, Ogino T et al. Endocrine differentiation of gastric adenocarcinoma. The prevalence as evaluated by immunoreactive chromogranin A and its biological significance. *Cancer*; 62: 1096-1104, 1988
72. Paletto AE. Trattato di tecnica chirurgica. Vol 5, UTET
73. Papachristou DN, Fortenr JC. Local recurrence of gastric adenocarcinoma after gastrectomy. *J Surg Oncol*; 18: 47-53, 1981
74. Parini U, Allieta R, Sansonna F, Bosco A, Viganò M, Janinrivolin-Yoccoz A. Le complicanze della chirurgia gastrica oncologica, nostra esperienza di 203 casi operati. *Chirurgia*; 3: 233-238, 1990
75. Piat G, Cangemi V. Sopravvivenza a distanza dopo resezione gastrica e gastrectomia totale per cancro dell'antro. *Arch ed Atti 86° Congresso SIC, Masson Ed, pag 155-157, 1986*
76. Ribeiro MM, Sarmento JA, Simges MAS, Bastos J. Prognostic significance of Lauren and Ming classification and other prognostical parameters in gastric carcinomas. *Cancer*; 47: 780-784, 1981
77. Rhode H, Kostner R, Gebbensleben B, Stutzer H, Rau E. Errors of surgical staging in patients with cancer of the stomach. *Scand J Gastroenterol*; 22 (33): 27-30, 1987
78. Robbins J, Cotran D. Le basi patologiche delle malattie. Piccin Ed.
79. Santoro E, Garofalo A, Mulieri M, Sulprizio S, Ambesi Impiombato F, Pasquali Lasagni R, Cosimelli M, Bianciardi L, Aloe L. La radioterapia intraoperatoria nel carcinoma dello stomaco: presupposti, razionale, esperienze preliminari. *Chirurgia*; 4: 107-11, 1991
80. Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B, Goodbold J, Chaiyaphrv K, Westdorp R, Brennan MF. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis. *Arch Surg*; 122: 1347-1351, 1987
81. Soga J, Kobayashi K, Saito J, Fujmaki M, Muto T. The role of lymphadenctomy in curative surgery for gastric cancer. *World J Surg*; 3: 701-708, 1979
82. Soga J, Ohjama S, Miyashita K et al. A statistical evaluation of advancement in gastric cancer surgery with special reference to the significance of lymphadenctomy for cure. *World J Surg*; 12: 398-405, 1988
83. Spina GP, Rosati R, Rebuffat C, Montorsi M, Zago M. La suturatrice meccanica circolare EEA in chirurgia digestiva. *Minerva chirurgica*; 39: 197-203, 1984
84. Stewart A, Stewart R, Stewart J, Isbiter WH. Cancer of the stomach in New Zealand. *Aust, N Z J Surg*; 52: 363-, 1982

85. Tahora E, Itoh H, Nakagami K, Shimamoto F, Yamamoto M, Sumii K. Scirrhus argyrophil cell carcinoma of the stomach with multiple production of polypeptide hormones, aminr, CEA, lysozime and HCS. *Cancer*; 49: 1904-1915, 1982
86. Toge T, Kameda A, Yamada H, Seto Y, Aratani K, Fujita T, Hattori T. Role of spleen on immuno suppression in esophageal and gastric cancer. *Jpn J Surg*; 16: 330-335, 1986
87. Viste A, Haugsvedt T, Eide GE, Soredie O. The Norwegian stomach cancer trial members: postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg*; 207: 7, 1988
88. Vitale M, Coda A, Massa G, Comoglio S. Considerazioni sull'importanza dell'invasione della parete gastrica e dei linfonodi regionali nella prognosi del carcinoma dello stomaco. *Minerva Chirurgica*; 43: 677-681, 1988
89. Yamaguchi K, Tokui N, Maeda S, Kominami T, Nakamura K, Kitamura K. Perioperative blood transfusion and gastric cancer: adverse effects or unfavourable conditions af pre-treatment? *Aust, N Z J*; 60: 765-762, 1990
90. Yap P, Pantangco E, Yap A, Yap R. Surgical management of gastric carcinoma. Follow up results in 465 consecutive cases. *Am J Surg*; 143: 284-287, 1982
91. Yehuda GA, Gershon E. Trends and controversies in the management of carcinoma of the stomach. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*; 169: 371-385, 1989
92. Zappa A, Sorisio V, De Filippi L, Tomasetti S, Sacchetto G. Le resezioni gastriche palliative. *Minerva Chirurgica*; 45: 631-634, 1990
93. UICC, TNM, Classification of Malignant Tumor, by L.H. Sobin and Ch. Wittekind, Sixth Edition, 2002
94. JRSGC. Japanese Classification of gastric Carcinoma. First englis edition. Tokyo: Kanehara & Co., 1995
95. Guadagni S, Catarci M, Gola P, Agnifili a, Trecca A, Leocata P, Lombardi L, Pistoia F, Zaraca F, Pistoia MA. Preoperative endoscopic lymphonode vital staining using CH-40 for gastric cancer surgery. *Abstacts Book of the first International Gastric Cancer Congress, Kyoto 28 March-1 April 1995, pag 116, n° 373)*
96. Shiu MH, Karpeh M, Brenman MF. End results of surgical treatment of gastric adenocarcinoma: American experience. In Nishi M et all (eds) *Gastric Cancer*. Tokyo; Spiringer Verlag; 1993: 331-340
97. Thompson GB Van Heerden JA, Sarr MG. Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress? *Lancet* 1993; 342: 713-718
98. Kinoshita T et all. Treatment results of gastric cancer patients: japanese experience. In Nishi M et all (eds) *Gastric Cancer*. Tokyo; Spiringer Verlag; 1993: 319-330
99. Sawyers JL. Gastric Carcinoma. *Currents problems in Surgery* 1995; 32(2): 145-163
100. Bonenkamp JJ et all. Radical lymphadenectomy for gastric cancer. A prospective randomized trial in the Netherlands. *Surg Oncol Clin N Am* 1993; 2:443-458
101. Siewert JL et all and the German Gastric Carcinoma Study Group. Prognostic relevanceof systematic limpho node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1018
102. Pacelli F et all. Extensive vs limited lymph node dissection for gastric cancer : a comparative study of 320 patients. *Br j Surg* 1993; 80: 1153-1156
103. Volpe CM et all. The effect of the extended lymphadenectomy on survival in patients with gastric adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 56-64
104. Santoro E et all. in Santoro E, Garofano A (eds) *Il cancro dello stomaco negli ospedali italiani*. Volume V. Roma, Edizioni scientifiche romane; 1996: 295-312
105. Noguchi M et all. Prognostic significance and surgical management of lympho node metastasis in gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 156-161

106. Tsuburaya A et al. Impact of pancreatico-splenectomy on survival and quality of life of patient with gastric cancer. First international gastric cancer congress. Bologna: Monduzzi Editore, 1995: 1177-1179
107. Kajitani et al. Radical surgery for gastric cancer. *Geka Shinryo* 1981; 23: 412-417
108. Bonenkamp JJ et al. Extended Lympho Node dissection for Gastric Cancer. *N Engl J Med*; 340 (12). March 25, 1999: 908-914
109. Cuschieri A et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999 Mar; 79 (9-10): 1522-1530
110. Slater S et al. Irinotecan, cisplatin and mitomycin in inoperable gastro-oesophageal and pancreatic cancers-a new active regimen. *Br J Cancer* 2002; 87:850-853
111. Kornek GV et al. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony stimulating factor and or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1858-1863
112. Cascinu S et al. Infusional 5 FU, cisplatin and mitomycin C in advanced gastric cancer: a low cost effective regimen. *Br J Cancer* 2002; 86: 213-217
113. Brennan MF. Lympho node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 956-958.
114. Noguchi Y et al. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89: 2237-2246
115. Toge T. Effectiveness of immunochemotherapy for gastric cancer: a review of the current status. *Seminars in Surgical Oncology*. 17 (2): 139-143, 1999 Sept.
116. Ross PJ, Rao S., Cunningham D. Chemotherapy of oesophago-gastric cancer. *Pathology Oncology Research* 4(2): 87-95, 1998
117. Roviato GC et al. Can routine laparoscopy help to reduce the rate of explorative laparotomies for gastric cancer? *Diagnostic and therapeutic Endoscopy*. 13(4): 351-7, 1999 Apr.
118. Azagra JS et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Surgical Endoscopy*. 13(4): 351-7, 1999 Apr.
119. Goh PM et al. Role of laparoscopy in the management of stomach cancer. *Seminars in Surgical Oncology*. 16(4): 321-6, 1999 Jun.
120. Seshadri PA et al. Technique for laparoscopic gastric surgery. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 9(4): 248-52, 1999 Aug.
121. Ohgami M. et al. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World Journal of Surgery*. 23(2): 187-92; discussion 192-3, 1999 Feb.
122. Niederhuber JE. Neoadjuvant therapy (comment). *Comment on: Ann Surg*, 229 (3): 303-308, Mar 1999
123. Konishi T. Twenty-five years of progress in the treatment of esophageal and gastric cancer. *Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy*. 26 Suppl 1: 118-128, 1999 Jun.
124. Ohgaki M, Toshio T, Akeo H, Yamasaki J, Togata T. Effect of extensive lymph node dissection on the survival of EGC. *Hepato-Gastroenterology*. 46 (27): 2096-9, 1999 May Jun.
125. Theuer CP. Asian Gastric Cancer patients at a Southern California comprehensive cancer center are diagnosed with less advanced disease and have superior stage stratified survival. *Am Surgeon*. 66(9): 821-6, 2000 Sept.