

Principi di radicalità oncologica nel trattamento chirurgico del carcinoma gastrico



Ann. Ital. Chir., LXXII, 1, 2001

F. BOZZETTI*, P. BIGNAMI*,
D. BARATTI*, G. MANCINO**

*Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

**Centro Riferimento Oncologico di Basilicata,
85028 Rionero in Vulture (PZ)

Introduzione

Nella pianificazione del trattamento chirurgico del carcinoma gastrico si ripropone, anche se in termini nuovi e sulla base di una serie di cognizioni progressivamente acquisite nel tempo, il dilemma proprio della chirurgia dei tumori solidi: quanto si deve resecare sull'organo, quanto si deve estendere la resezione nel distretto linfonodale. Il chirurgo si trova come a navigare tra Scilla e Cariddi: sa che deve evitare una resezione troppo limitata, perché questo espone il paziente ad un elevato rischio di recidiva locale, ma sa anche che non può allargare oltre un certo limite la sua resezione perché i risultati oncologici non premiano e vi è invece un aumento della mortalità chirurgica e della morbilità immediata e tardiva. Il chirurgo sa che conditio sine qua non per una possibile guarigione è che la sua resezione cada in tessuto sano, ma sa anche che margini di resezione in tessuto sano di per se non garantiscono la guarigione. All'origine di tutta quest'incertezza vi è un'ignoranza ancora profonda della storia naturale della malattia: fino a che punto cioè la malattia può essere considerata a diffusione locale o loco-regionale e meritevole perciò di un'ampia exeresi che asporti tutta la massa neoplastica (resezione R0) e quando invece la propagazione loco-regionale del tumore rispecchia soltanto l'esistenza di una diffusione a distanza della malattia e quindi un'exeresi per quanto ampia non può ormai più modificare l'evoluzione infausta della malattia.

Il volume di resezione del tumore gastrico è largamente condizionato dal fattore T, oggigiorno determinabile con sufficiente accuratezza grazie all'indagine ecoendoscopica e all'imaging radiologico.

Oggetto di questo studio è la presentazione dei principi

Abstract

R-0 RESECTION FOR GASTRIC CANCER

To date the basic guidelines in surgical oncology of the stomach may be summarized in the correct definition of "R0" exeresis (curative operation), but there is still much debate on which should practically be the extension of the gastric resection and which the kind of lymphatic dissection in order to fulfill all the criteria for a correct definition of "curative surgery". As regards the T factor, almost all Authors agree on the fact that a correct R0 gastric resection must include a tumor-free distal margin at least 6 cm from the superior edge of the neoplasm; a safe distal margin should be at least at 1 cm. below the pylorus. Provided that these principles are thoroughly observed, there is no oncologic advantage in performing a total gastrectomy instead of a sub-total gastric resection. Differently, as regards the N factor, there is no agreement on which kind of lymph nodal dissection should be routinely adopted: published reports on this subject are somewhat controversial and also whereas a systematic extended lymphadenectomy showed a possible statistical benefit in long term survival, unacceptable morbidity rates discourage a diffuse application of extended lymphatic dissection out of dedicated institutions. Anyhow, at the moment it is almost universally accepted that a minimum of 25 removed nodes are necessary for a correct and comparable staging of gastric cancer.

At last, literature data do not support the routine use of splenectomy, with the only exception of those cases with documented lymph nodal enlargement at the splenic hilum.
Key word: gastric cancer, curative resection, lymphadenectomy.

Riassunto

Le linee guida fondamentali in chirurgia oncologica dello stomaco si possono riassumere nella definizione di "exeresi R0" (intervento "curativo"), ma quale debba essere nella pratica clinica l'estensione della resezione gastrica e quale quella dell'exeresi linfonodale perché si possa soddisfare la condizione di "R0" è tuttora argomento molto controverso. Riguardo al fattore T, pressoché tutti gli Autori concordano oggi sul fatto che, perché una gastroresezione possa definirsi "curativa", il margine di resezione debba cadere in tessuto sano ad almeno 6 cm. dal limite superiore della neoplasia; il margine distale deve invece essere almeno 1 cm. al di sotto del piloro. Fatti salvi questi principi, non vi è alcun vantaggio oncologico nell'eseguire una gastrectomia

totale di principio piuttosto che una gastrectomia sub-totale. Più composite e dibattute le opinioni riguardo l'atteggiamento chirurgico nei confronti del fattore N: la letteratura sull'argomento appare quanto meno controversa ed anche laddove una ampia e sistematica dissezione linfonodale suggerisca un possibile beneficio statistico in termini di sopravvivenza a distanza, il tasso di morbilità registrato in centri non specialistici scoraggia la diffusa applicazione di linfadenectomie estese. Sembra comunque universalmente accettato il concetto che almeno 25 linfonodi debbano essere asportati ai fini di una stadiazione corretta e confrontabile. Infine, i dati della letteratura controindicano il ricorso routinario alla splenectomia, ad eccezione di casi con documentata adenopatia dell'ilo splenico

Parole chiave: carcinoma gastrico, resezione curativa, linfadenectomia.

pi di radicalità oncologica nel trattamento chirurgico del carcinoma gastrico avanzato, quello definito cioè T2, T3, T4. Sono esclusi i carcinomi "early" (EGC) anche se taluni autori europei propendono anche in queste forme per una chirurgia tradizionale sulla base di vari presupposti:

- La diagnosi preoperatoria di EGC non è sempre fattibile né è accurata.
- Gli EGC possono essere plurifocali, donde la necessità di una resezione "ampia"
- Vi è una frequenza varia di metastasi linfonodali che nelle varianti più sfavorevoli dell'EGC con infiltrazione sottomucosa può raggiungere il 20-30%: In questi casi i linfonodi "perigastrici" sono asportabili solo con gastrectomia.
- Una possibile interpretazione della maggior incidenza di tumori primitivi metacroni nei pazienti con pregreso trattamento per EGC, specialmente la varietà intestinale, consiste nella formazione continua di nitrosoamine da parte dello stomaco residuo, che quindi forse, verrebbe asportare. [8]

Va anche detto che questo è un settore in rapida evoluzione. Ormai anche nei paesi occidentali [15, 18, 24, 42, 48] si è raggiunta una notevole esperienza con l'ecoendoscopia e l'accuratezza diagnostica delle lesioni estreme (UT1 e UT3) è molto alta (Tab. 1). Stanno inoltre comparando i primi studi di correlazione tra dimensioni/morfologia dell'EGC e frequenza di metastasi linfonodali che potranno consentire di eseguire in sicurezza oncologica interventi limitati nelle forme più favorevoli. Infatti in un recente studio giapponese [59] sull'incidenza di metastasi linfonodali regionali nei pazienti con EGC con invasione sottomucosa, nessuna metastasi linfonodale è stata reperita all'esame anatomo-patologico del pezzo asportato se il tumore misurava meno di 2 cm, indipendentemente dal tipo macroscopico. Inoltre, nessun EGC di tipo semplice IIa e solo il 3% del tipo IIc di 3 cm o meno di diametro avevano metastasi linfonodali.

Tab. I - CONCORDANZA TRA UT E PT IN 78 PAZIENTI STADIATI ED OPERATI PRESSO L'ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI DI MILANO

	UT1	UT2	UT3	UT4
PN0	24 (30.8)	2 (2.26)	0	0
PN1	3 (3.8)	5 (6.4)	1 (1.3)	0
PN2	1 (1.3)	9 (11.5)	30 (38.5)	1 (1.3)
PN3	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)

Estensione della resezione gastrica

Conditio sine qua non per eseguire un intervento chirurgico radicale (R0) è che la resezione cada in tessuto sano.

In caso di tumori che endosonograficamente o all'asportazione chirurgica si presentano come T2 o T3, che sono i più comuni, una serie di studi [7, 19] ha dimostrato che l'infiltrazione prossimale del tumore non si estende praticamente mai al di là di 6 cm. dal margine macroscopicamente apprezzabile e di conseguenza il margine di resezione craniale dovrebbe rispettare questa ampiezza o poco meno se il tumore ha particolari caratteristiche (carcinoma totalmente intramurale, neoplasia circoscritta degli autori giapponesi).

Occasionalmente l'estensione intramurale gastrica può essere maggiore di quanto riportato. In questi casi si tratta per lo più di forme molto aggressive, con ampia diffusione linfatica e linfonodale, raramente passibili di intervento R0 o curativo. Nella Tabella II è riassunto il parere autorevole di esperti dell'argomento. Il limite distale della resezione deve cadere 1-2 cm al di sotto del piloro. Nei tumori T4, con infiltrazione per contiguità l'intervento chirurgico non è standardizzabile. Gli organi infiltrati dovrebbero essere asportati in monoblocco con lo stomaco.

Va considerato che solo in una percentuale variabile tra il 33% e il 57% [11, 25, 44, 49] il giudizio macroscopico di invasione viene confermato dall'esame istologico

Tab. II - AMPIEZZA DEL MARGINE DI RESEZIONE DAL LIMITE CRANIALE DEL TUMORE

Autore	Anno	cm	
Bozzetti et al. ⁷	1982	3f	6
Gall and Hermanek ²¹	1985	4*	8§
Cuschieri ¹⁶	1986	2	5#
Schiag ⁵⁰	1986	5-8	
Maruyama et al. ⁴⁰	1987	2†	5‡
Fass and Schumpelick ²⁰	1988	5*	
Cady et al. ¹⁴	1989	3-4	

* Istotipo intestinale; carcinoma circoscritto early e non early; # carcinoma infiltrante non early; § istotipo diffuso; † T₂; ‡ T₃₋₄

definitivo. Vi è un'evidenza da studi non randomizzati che una resezione in monoblocco R0 possa portare a guarigione o a lunghe sopravvivenze gruppi selezionati di pazienti (Tab. III). La prognosi è comunque più legata all'N che al T [11] e ciò può avere qualche riflesso pratico in quanto una chirurgia allargata trova maggiore indicazione nei pazienti che risultino intraoperatoriamente N-.

Vi è poi da domandarsi se una chirurgia ultrademolitiva d'embrée sia l'approccio più corretto a tumori ampiamente infiltranti gli organi contigui e nei quali la radicalità è sempre incerta, o non sia preferibile nei pazienti paucisintomatici, ripiegare su una chemioterapia neoadiuvante e riesplorare il paziente in un secondo tempo.

Risultati incoraggianti (più sulle risposte obiettive al trattamento e sulla resecabilità che non sulla sopravvivenza a lungo termine) sono stati riportati in studi di fase II (Tab. IV). Una problematica strettamente associata all'ampiezza del margine di resezione prossimale è quello della gastrectomia subtotale (GS) o gastrectomia totale (GT) di principio. La maggior controversia verte infatti sulla necessità di eseguire una GT anche quando il tumore può esser asportato nella sua totalità, cioè con una resezione prossimale in tessuto sano, mediante una gastrectomia subtotale.

Non esiste alcuna evidenza clinica, se si analizzano casistiche retrospettive in cui GS e GT sono state confrontate nell'ambito di studi monoistituzionali, che la GT

Tab. III - SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI DOPO RESEZIONE GASTRICA ALLARGATA AD ORGANI CONTIGUI

Autore	Organo resecato e sopravvivenza (%) a 5 anni				
	Mesocolon	Colon	Pancreas	Milza	Fegato
Maruyama (1985) ⁴¹	38,6	14,6	20,1	29,7	24,3
Korenaga (1988) ³³	24,6	10,0	12,9 (C)		
KorenagaA (1988) ³¹	43	35,7			25
Adachi (1992) ¹	24				
Shiu e Papachristou (1980) ⁵³		7			
Koga (1981) ²⁹				31,0	
Koga e Kishimoto (1978) ³⁰		12	21,4		50
takagi (1975) ⁵⁷		31,1	4,7(T)	31,3	3,7
Sugimachi (1980) ⁵⁵				36*	
Sato (1979) ⁴⁹			12,5(C)		
Takahashi (1980) ⁵⁸				29,9	
Takagi (1980) ⁵⁶					6
Yonemura (1991) ⁶⁵			33(T)		
Ozachi (1996) ⁴⁶			29(C)		
Shchepotin (1998) ⁵²		22,4	17(T)		

* Sopravvivenza a 4 anni

C= Corpo e coda

T= Testa

Tab. IV - RISULTATI PRELIMINARI DI CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Autore	Regime	N° Pazienti	Resezione R0	Sopravvivenza media (mesi)	Sopravvivenza a 2 anni
Wilke ⁶⁴	EAP	34	29%	18	26
Ajani ²	EAP	48	77%	16	42
Ajani ²	AFP	25	72%	15	44
Leichman ³⁷	FP-IP	38	76%	17+	?
Alexander ³	FU/LV IFN	22	82%	18	52
Kelsen ²⁸	FAMTX	56	61%	15	-

EFP: Cisplatina, fluorouracile, etoposide

EAP: Etoposide, doxorubicina, cisplatino

FP: Cisplatino, fluorouracile

FUDR: 5-fluorodeossiridina

FAMTX: Fluorouracile, doxorubicina, methotrexate

FU/LV: Fluorouracile e leucovorin

IFN: Interferone

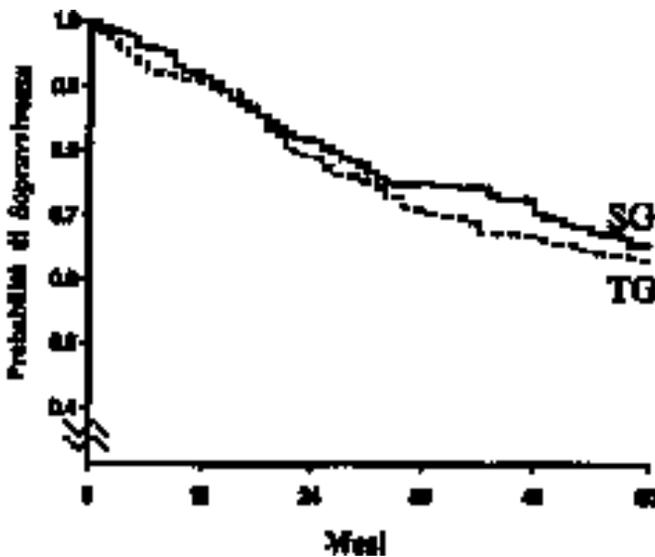


Fig. 1

garantisca una miglior prognosi oncologica [22, 35, 36, 38, 43].

Uno studio randomizzato di confronto tra GS e GT nei tumori dell'antro non ha dimostrato alcuna differenza nella sopravvivenza a 5 anni [23].

Uno studio policentrico italiano, su 624 pazienti con tumori del 3° inferiore e del 3° medio, randomizzati a GS vs GT non ha mostrato alcuna differenza nella sopravvivenza a 5 anni, nella mortalità e morbidità postoperatoria (Fig. 1) [9, 10].

Quantunque la morbidità e mortalità chirurgiche fossero equivalenti nei due bracci GS e GT, la GS sembra preferibile nei tumori dei 2/3 inferiori dello stomaco [9] poiché la GT è:

- tecnicamente più impegnativa
- si associa più spesso a splenectomia che rappresenta un fattore di rischio per complicanze infettive
- si associa ad una più lunga degenza postoperatoria [9]
- si accompagna più facilmente a malnutrizione ed alla necessità di un numero elevato di pasti giornalieri [4, 28]
- si associa ad una peggiore qualità di vita [127, 32].

Estensione della dissezione linfonodale con o senza splenectomia

Il problema della linfadenectomia adeguata è estremamente difficile da risolvere per una serie di motivi.

1. La nomenclatura dei linfonodi sede di drenaggio dello stomaco è eterogenea. La classificazione dei linfonodi per opera della Società di Chirurgia Giapponese [26] è la più precisa ed analitica e fa riferimento al drenaggio linfatico in funzione della sede di origine del tumore nello stomaco, suddiviso in 3 parti superiore, media e inferiore. Il TNM invece faceva riferimento in una precedente edizione [61] alla distanza tra linfonodi e neo-

plasia principale, e nell'ultima edizione [60] congloba in una classe i linfonodi regionali, ivi comprendendo quelli della piccola e grande curva, arteria gastrica sinistra, arteria epatica comune, epatoduodenali, splenici e dell'asse celiaco. Sono così compresi linfonodi che secondo la classificazione giapponese sono di 2° e anche di 3° livello. Maggior enfasi si dà nell'ultima edizione TNM al numero totale di linfonodi metastatici, categorizzato in 1 - 6, 7 - 15, >15 cioè rispettivamente N1 N2 e N3. La disparità delle classificazioni adottate nonché le modifiche occorse nel TNM rendono difficile ogni comparazione di risultati.

2. Vi è una certa tendenza della letteratura occidentale a distinguere in modo abbastanza empirico e impreciso tra linfadenectomia standard, cioè limitata ai linfonodi perigastrici, e linfadenectomia allargata, estesa cioè ai linfonodi che accompagnano l'asse celiaco e i suoi rami. Il tentativo di confronto tra le due procedure per stadi di malattia, incontra una serie di difficoltà metodologiche, tra le quali la più insidiosa è il cd. fenomeno di Will Rogers. Appare infatti che poiché l'accuratezza della stadiazione è di regola maggiore quanto più estesa è la linfadenectomia, i casi che risultano N- dopo linfadenectomia limitata hanno più probabilità di avere in realtà qualche metastasi linfonodale rispetto ai casi N- dopo linfadenectomia estesa. I successi vantati con linfadenectomia estesa si possono pertanto spiegare, almeno in parte con il fatto che si paragonano stadi di malattia in realtà diversi: meno avanzati, quelli sottoposti a linfadenectomia estesa, rispetto a quelli sottoposti a linfadenectomia limitata.

3. Un problema clinicamente rilevante è che presso alcune Istituzioni, nelle quali la linfadenectomia estesa non costituisce una routine, l'adozione di tale procedura si è accompagnata ad un eccesso di morbidità e mortalità chirurgica. È ovvio quindi che, per lo meno presso talune Istituzioni vi sia una resistenza accettare un procedimento chirurgico esteso, la cui efficacia oncologica non è provata, mentre vi è evidenza di un maggior rischio chirurgico.

Al momento attuale una indicazione sul valore dell'estensione della linfadenectomia traspare da studi retrospettivi e da quattro studi randomizzati. Tra i primi valorizziamo quelli che si basano su casistiche corpose pluriistituzionali addirittura su indagini nazionali comprensive di oltre un migliaio di casi.

1. Wanebo et al. [63] hanno riportato un'indagine retrospettiva per conto dell'American College of Surgeons su 3804 pazienti sottoposti a gastrectomia curativa D0 D1 o D2: non vi era alcuna differenza nella sopravvivenza a 5 anni che era compresa tra il 26% e il 35% un valore certamente molto basso in confronto a molte casistiche monoistituzionali.

2. Siewert et al. [54] hanno rianalizzato retrospettiva-

mente 1182 pazienti in cui era stata eseguita una linfadenectomia D1 oppure una D2 - D3 così definita in base al numero di linfonodi inferiore vs pari o superiore a 26. Globalmente un vantaggio nella sopravvivenza a 5 anni fu solo ottenuta con una D2 - D3 nello stadio II (T1,N2 T2N1 T3N0) (55,2% vs 26,8%) e nello stadio III A (T2N2 T3N1 T4N0) (38,4% vs 25,3%). E' significativo però che la sopravvivenza globale nei due gruppi fosse 46,4% e 50,5% ciò che indica chiaramente un effetto tipo Will Rogers e assenza di differenza di sopravvivenza legata all'estensione della linfadenectomia nella casistica globale.

3. Una recente revisione della letteratura principalmente giapponese su circa 4500 casi [12] ha messo in evidenza una sopravvivenza a 5 anni del 22,6% con D2 e 28,5% con D3. Globalmente inoltre la prevalenza di N3 positivi in pazienti con gastrectomia R0 è 8%. Se si considera che in questi pazienti la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 9% ne consegue che il beneficio di una D3 sistematica è di solo lo 0,7%.

4. Vi sono tre studi randomizzati che hanno confrontato D1, vs D2 [5 16 17] (Dent, Bonekamp e Cuschieri) ed uno che ha confrontato D1, vs D3 [47] Nessuno di questi ha dimostrato che vi sia qualche beneficio ad estendere la linfadenectomia oltre alle stazioni perigastriche e tutti hanno messo in evidenza un aumento della morbilità chirurgica.

Tali dati sono in sostanziale accordo con analisi retrospettive su grosse casistiche europee, [54] americane [63] e giapponesi [12, 45].

Al momento attuale una linfadenectomia estesa sembra aver solo un ruolo di staging ed è raccomandabile solo in centri ove la morbilità per tale procedura sia contenuta. Vi sono peraltro parecchie segnalazioni di chirurghi di scuola italiana che riportano un beneficio con la D3. I limiti di questi studi che peraltro sono espressione di un'ottima capacità tecnica di talune importanti scuole chirurgiche (Roma, Verona, Monaco) consistono nel fatto che sono per lo più di fase II e non consentono a priori l'identificazione dei pazienti che beneficiano della procedura allargata. Nella nostra esperienza recente (dati non pubblicati) (Fig. 2), il rischio di morte per carcinoma gastrico, studiato con modello di Cox su 615 pazienti, ha dimostrato che tale probabilità diminuisce quando il volume di resezione comprende almeno 25 linfonodi. Tale numero di linfonodi è quello che comunemente si reperisce, nei paesi occidentali, quando si esegue una linfadenectomia D2. Tale procedura è quindi quella che noi attuiamo di routine anche perché, nella nostra esperienza, la mortalità chirurgica, sempre inferiore al 2%, non è correlata all'estensione della linfadenectomia.

Per quanto attiene alla splenectomia, vi è un sostanziale accordo sul fatto che la splenectomia aumenti il rischio chirurgico immediato e tardivo [13, 16, 45] e la dura-

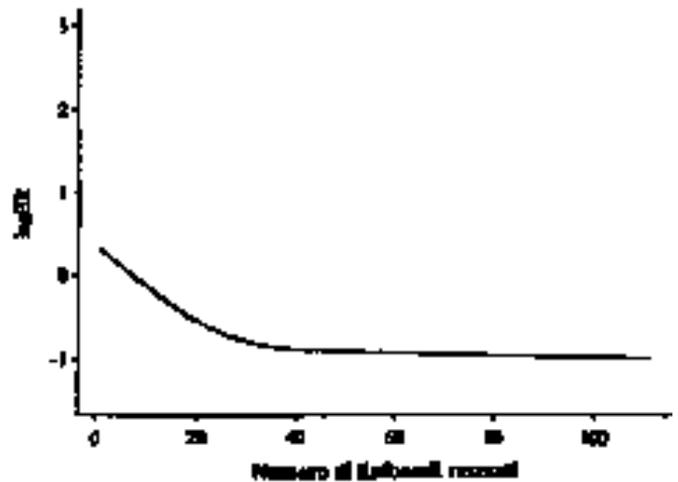


Fig. 2

Tab. V

Autore	Sopravvivenza a 5 anni			
	N° pazienti	Si splenectomia	P.	No splenectomia
Koga et al. ²⁹	106	31% ¹	ns	48%
Maehara et al. ³⁹	252	36,7%	0,05	52%
Brady et al. ¹³	392	38%	0,01	41%

(¹) Talora associata a pancreatectomia caudale.

ta della degenza postoperatoria[16]. Sotto il profilo della chirurgia oncologica la domanda che ci si pone è se la splenectomia intesa come procedura che asporta i linfonodi dell'arteria splenica e dell'ilo splenico possa dare un vantaggio nella sopravvivenza. La Tab. V riassume l'esperienza di vari autori in proposito.

In sostanza, all'analisi univariata almeno 2 studi hanno dimostrato un effetto negativo della splenectomia sulla sopravvivenza. All'analisi multivariata non fu trovata alcuna correlazione tra splenectomia e sopravvivenza da parte di questi stessi autori [13, 39] mentre nello studio policentrico italiano (GT vs GS) la splenectomia si associa ad un consistente rischio di mortalità a distanza [10]. I dati presentati comunque controindicano l'impiego della splenectomia quale procedura standard associata alla gastrectomia. Si suggerisce che la splenectomia possa essere considerata solo nel caso di adenopatie lungo i vasi o nell'ilo splenico, la cui rimozione sia indicata e non possa essere effettuata con la conservazione dell'organo.

Conclusioni

In una prospettiva strettamente chirurgica, i dati disponibili dalla letteratura e dalla nostra esperienza sembrano indicare i seguenti punti cardinali nella programmazione generale del volume di resezione per acquisire una radicalità oncologica nella exeresi del carcinoma gastrico.

1. La resezione sul viscere deve cadere in tessuto sano, cioè, nel carcinoma avanzato ad almeno 6 cm dai bordi del tumore, macroscopicamente apprezzabili. Se il cardias cade entro questa distanza è indicata una gastrectomia totale.

2. L'entità della dissezione linfonodale è più controversa. In termini di classificazione giapponese non sembrano esservi vantaggi nella D2 vs D1. Queste conclusioni vanno però accettate con riserva perché sono in parte condizionate da una mortalità chirurgica nella D2 inaccettabilmente alta. In termini di numero di linfonodi da asportare alcuni studi hanno mostrato che con volumi di resezione che comprendono almeno 25 linfonodi, si ottengono risultati migliori che con linfoadenectomia più limitate. Se poi davvero una linfoadenectomia di almeno 25 linfonodi debba corrispondere ad una D2 e la densità numerica di linfonodi di un determinato distretto linfonodale sia più o meno importante del numero totale di linfonodi asportati, questo è ancora oggetto di speculazione. Per queste considerazioni un atteggiamento flessibile nel singolo paziente nell'estensione della linfoadenectomia, non può, al momento attuale, essere ricusato.

3. Infine, la splenectomia, va abbandonata quale procedura di routine e considerata solo quando vi sono linfonodi chiaramente metastatici all'ilo splenico.

Bibliografia

- 1) Adachi Y., Ogawa Y., Sasaki Y., Yukaya H., Mori M., Sugimachi: *Surgical results in patients with gastric carcinoma involving the mesocolon*. Am J Surg, 163:437, 1992.
- 2) Ajani J. A., Mayer R.J., Ota D.M., Steeler G.D., Evans D., Roth M., Sugarbaker D.J., Dumas P., Gray G., Vena D.A., Stablein D.M.: *Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma*. J Natl Cancer Inst, 85:1839, 1993.
- 3) Alexander H.R., Grem J.L., Hamilton J.M., Pass H.I., Hong M., Fraker D.L., Steinberg S.M., Mcateen N., Allegra C.J., Johnston P.G.: *Thymidylate Synthase Protein Expression: Association with Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Resection for Locally Advanced Gastric and Gastroesophageal adenocarcinoma*. The Cancer Journal from Scientific American, 1:49, 1995.
- 4) Bae J.M., Park J.W., Yang H.K., Kim J.P.: *Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy*. World J Surg, 22, 254, 1998.
- 5) Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M. and Van de velde C.J.H., for the Dutch Gastric Cancer Group.: *Extended Lymph-node Dissection for Gastric Cancer*. N Engl J Med, 340(12):908-14, 1999
- 6) Bozzetti F., Ravera E., Cozzaglio L., Dossena G., Agradi E., Bonfanti G., Koukouras D., Gennari L.: *Comparison of nutritional status after total or subtotal gastrectomy*. Nutrition, 6(5):371-5, 1990.
- 7) Bozzetti F., Bonfanti G., Bufalino R., Menotti V., Persano S., Andreola S., Doci R., Gennari L.: *Adequacy of margins of resection*

in gastrectomy for cancer. Ann Surg, 196:682, 1982.

- 8) Bozzetti F., Bonfanti G., Mariani L., Miceli R., Andreola S.: *Early Gastric Cancer: an Unrecognized Indicator of Multiple Malignancies*. World J Surg, 1999 (in press).
- 9) Bozzetti F., Marubini E., Bonfanti G., Miceli R., Piano C., Crose N., Gennari L., the Italian Gastrointestinal Tumor Study Group.: *Surgical morbidity and Mortality Rates in a Multicenter Italian Randomized Trial*. Annals of Surgery, 226 (5), 613, 1997.
- 10) Bozzetti F., Marubini E., Bonfanti G., Miceli R., the Italian Gastrointestinal Tumor Study Group.: *Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival in a multicenter randomized Italian trial*. I Ann Surg, in press, 1999.
- 11) Bozzetti F., Regalia E., Bonfanti G., Doci R., Ballarini D., Gennari L.: *Early And Late Results Of Extended Surgery For Cancer of the Stomach*. Br J Surg, 77:53, 1990.
- 12) Bozzetti F.: *Rationale For Extended Lymphadenectomy In Gastrectomy For Carcinoma*. J Am Coll Surg, 180:505, 1995.
- 13) Brady M.S., Rogatko A., Dent L.L., Shiu M.H.: *Effect Of Splenectomy On Morbidity And Survival Following Curative Gastrectomy For Carcinoma*. Arch Surg, 126:359, 1991.
- 14) Cady B., Rossi R.L., Silverman M.L., Piccione W., Heck T.A.: *Gastric Adenocarcinoma. A Disease In Transition*. Arch Surg, 124:303, 1989.
- 15) Cerizzi A., Crosta C., Botti F., Carrara A., Alloni R., Taschieri A.M.: *Preoperative Staging Of Gastric Carcinoma Using Endosonography*. Ann Ital Chir, 63(4):465-469; Discussion 469-470, 1992.
- 16) Cuschieri A., Fayers P., Fielding J., Craven J., Bancewicz J., Joypaul V., Cook P.: *Postoperative Morbidity And Mortality After D1 And D2 Resections For Gastric Cancer: Preliminary Results Of the MCR Randomised Controlled Surgical Trial*. Lancet, 347:995, 1996.
- 17) Dent D.M., Madden M.V., Price S.K.: *Randomized Comparison Of R1 And R2 Gastrectomy For Gastric Carcinoma*. Br J Surg, 75:110, 1988.
- 18) Dittler H.J., Siewert J.R.: *Role Of Endoscopic Ultrasonography In Gastric Carcinoma*. Endoscopy 25(2):162-166, 1993.
- 19) Eker R.: *Carcinomas Of The Stomach: Investigation Of The Lymphatic Spread Of Gastric Carcinomas After Total And Partial Gastrectomy*. Acta Chir Scand, 101:112, 1951.
- 20) Fass J., Schumpelick V.: *Principles Of Radical Surgery In Gastric Carcinoma*. Hepato Gastroenterology, 36:13, 1989.
- 21) Gall F.P., Hermanek P.: *New Aspects In The Surgical Treatment Of Gastric Carcinoma - A Comparative Study Of 1636 Patients Operated On Between 1969 And 1982*. Eur J Surg Oncol, 11:219, 1985.
- 22) Gennari L., Bozzetti F., Bonfanti G., Morabito A., Bufalino R., Doci R., Andreola S.: *Subtotal Versus Total Gastrectomy For Cancer Of The Lower Two-Thirds Of The Stomach: A New Approach To An Old Problem*. Br J Surg, 73,534, 1986.
- 23) Gouzi J.L., Huguier M., Fagniez P.L., Launois B., Flamant Y., Lacarne F., Paquet J.C., Hay J.M.: *Total Versus Subtotal Gastrectomy For Adenocarcinoma Of the Gastric Antrum. A French Prospective Controlled Study*. Ann Surg, 209,162, 1989.
- 24) Grimm H., Binmoeller K.F., Hamper K., Koch J., Henne-

- Bruns D., Soehendra N.: *Endosonography For Preoperative Locoregional Staging Of Esophageal And Gastric Cancer*. Endoscopy 25(3):224-230, 1993.
- 25) 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*. Hepato-Gastroenterol, 7:17, 1990.
- 26) Japanese Research Society For Gastric Cancer.: *The General Rules For The Gastric Cancer Study In Surgery And Pathology*. Jpn J Surg, 11:127, 1981.
- 27) Jentschura D., Winkler M., Strohmeier N., Rumstadt B., Haggmoller E.: *Quality Of Life After Curative Surgery For Gastric Cancer: A Comparison Between Total Gastrectomy And Subtotal Gastric Resection*. Hepato-Gastroenterology, 44:1137, 1997.
- 28) Kelsen D., Karpeh M., Schwartz G., Saltz I., Ilson D., Huang Y., Breman M.: *Neoadjuvant And Postoperative Chemotherapy For High Risk Gastric Cancer (Abst.)*. Proc Am Soc Clin Oncol, 13:195, 1994.
- 29) Koga S., Kaibara N., Kimura O., Nishidoi H., Kishimoto H.: *Prognostic Significance Of Combined Splenectomy Or Pancreaticosplenectomy In Total And Proximal Gastrectomy For Gastric Cancer*. Am J Surg 142:546, 1981.
- 30) Koga S., Kishimoto H., Tanaka K., Kawaguchi H.: *Clinical And Pathologic Evaluation Of Patients With Recurrence Of Gastric Cancer More Than Five Years Postoperatively*. Am J Surg, 136:317, 1978.
- 31) 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, 1988.
- 32) Korenaga D., Orita H., Okuyama T., Moriguchi S., Maehara Y., Sugimachi K.: *Quality Of Life After Gastrectomy In Patients With Carcinoma of the Stomach* Br J Surg, 79,248, 1992.
- 33) Korenaga D., Tsujitani S., Haraguchi M., Okamura T., Tamada R., Sugimachi K., Akazawa K., Nose Y.: *Long-Term Survival In Japanese Patients With Far Advanced Carcinoma Of the Stomach*. World J Surg, 12:236, 1988.
- 34) Larsson J., Akerlind I., Permerth J., Hornqvist O.: *The Relation Between Nutritional State And Quality Of Life In Surgical Patients*. Eur J Surg, 160: 329, 1994.
- 35) Launois B., Cardin J.L., Bardaxoglou E., Bourdonnec P., Hateaubriant P., Buard J.L., Campion J.P.: *The Management Of Cancer Of the Stomach: Total Gastrectomy Versus Subtotal Gastrectomy*. Hepato-Gastroenterol. 38,45, 1991.
- 36) Le Treut Y.P., Echimane A., Hans D., Maillot B., Maurin B., Bricot R.: *Cancers De L'antre Gastrique. Que Peut-On Attendre De L'élargissement De Principe De L'exérèse*. Etude Retrospective De 73 Cas. Presse Medicale, 14,1319, 1985.
- 37) Leichman L., Silberman H., Leichman C.G., Spears C.P., Ray M., Muggia F.M., Kiyabu M., Radin R., Laine I., Stain S., Fuerst M., Groshen S., Donovan A.: *Preoperative Systemic Chemotherapy Followed By Adjuvant Postoperative Intraperitoneal Therapy For Gastric Cancer: A University Of Southern California Pilot Program*. J Clin Oncol, 10:1933, 1992.
- 38) Lortat-Jacob J.L., Giuli R., Estenne B., Clot P.H.: *Intepret De La Gastrectomie Totale Pour Le Traitement Des Cancer De L'esto - mac. Étude Des 482 Interventions Radicales*. Chirurgie, 101,59, 1975.
- 39) Maehara Y., Moriguchi S., Yoshida M., Takahashi I., Korenaga D., Sugimachi K.: *Splenectomy Does Not Correlate With Length Of Survival In Patients Undergoing Curative Total Gastrectomy For Gastric Carcinoma*. Cancer, 67:3006, 1991.
- 40) Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T.: *Progress In Gastric Cancer Surgery In Japan And Its Limits Of Radicality*. World J Surg 11:418, 1987.
- 41) Maruyama K.: *Surgical Treatment And End Results Of Gastric Cancer*. National Cancer Center, Tokyo 1985.
- 42) Massari M., Cioffi U., De Simone M., Bonavina L., D'elia A., Rosso L., Ferro C., Montorsi M.: *Endoscopic Ultrasonography For Preoperative Staging Of Gastric Carcinoma*. Hepatogastroenterology, 43(9):542 - 546, 1996.
- 43) Mcneer G., Bowden L., Booher R.J., Mcpeak J.C.: *Elective Total Gastrectomy For Cancer Of The Stomach: End Results*. Ann Surg, 180, 252, 1974.
- 44) Nishi M., Ohta K., Nakajima T.: *Combined Resection*. In: *Gastric Cancer*, P. 306-318, M. Nishi, H. Ichikawa, T. Nakajima, K. Maruyama, E. Tahara (Eds.), Springer Verlag, Tokyo 1993.
- 45) Otsuji E., Yamaguchi T., Sawai K., Hagiwara A., Yanigucji H., Takahashi T.: *Recent Advances In Surgical Treatment Have Improved The Survival Of Patients With Gastric Carcinoma*. Cancer, 82:1233, 1998.
- 46) Ozachi H., Kinoshita T., Kosuge T., Yamamoto J., Shimada K., Inoue K., Koyama Y., Mukai K.: *An Aggressive Therapeutic Approach To Carcinoma Of The Body And Tail Of the Pancreas*. Cancer, 77(11):2249, 1996.
- 47) Robertson C.S., Chung S.C.S., Woods S.D.S., Griffin S.M., Raimes S.A., Lau J.T.F.: *A Prospective Randomized Trial Comparing R1 Subtotal Gastrectomy With R3 Total Gastrectomy For Antral Cancer*. Annals Of Surgery 220/2:176, 1994.
- 48) Rosch T., Lorenz R., Zenker K., Von Wichert A., Dancygier H., Hofler H., Siewert J.R., Classen M.: *Local Staging And Assessment Of Resectability In Carcinoma Of The Esophagus, Stomach, And Doodenum By Endoscopic Ultrasonography*. Gastrointest Endosc 38(4):460-467, 1992.
- 49) Sato H., Isono K.: *Significance Of Total Gastrectomy Combined With Resection Of Tail Of Pancreas And Spleen*. Jpn J Gastroenterol Surg, 12,989, 1979.
- 50) Schlag P.: *Considerations For Surgical Treatment Of Gastric Carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 12:235, 1986.
- 51) Shaw J.H.F., Print C.G.: *Postsplenectomy Sepsis*. Br J Surg, 76:1074, 1989.
- 52) Shchepotin I.B., Chomy V.A., Nauta R.J., Shabahang M., Buras R.R., Evans S.R.: *Extended Surgical Resection In T4 Gastric Cancer*. The American Journal Of Surgery, 175:123, 1998.
- 53) Shiu M.H., Papachristou D.N., Kosloff C., Eliopoulos G.: *Selection Of Operative Procedure Of Adenocarcinoma Of The Midstomach. Twenty Years Experience With Implications For Future Treatment Strategy*. Ann Surg 192:730, 1980.
- 54) Siewert J. R., Bottcher K., Roder J.D., Busch R., Hermanek P., Meyer H.J. And The German Gastric Carcinoma Study Group.: *Prognostic Relevance Of Systematic Lymph Node Dissection In Gastric Carcinoma*. The British Journal Of Surgery, 8:1015, 1993.

- 55) Sugimachi K., Kodama Y., Kumashiro R., Kanematsu T., Noda S., Inokuchi K.: *Critical Evaluation Of Prophylactic Splenectomy In Total Gastrectomy For Stomach Cancer*. Gann, 71:704, 1980.
- 56) Takagi K., Ohashi I., Ohta H.: *Significance Of Combined Resection Of Adjacent Organs For Advanced Cancer Of the Stomach*. Gastroenterol Surg, 3:45, 1980.
- 57) Takagi K.: *Gastric Cancer (Postoperative Long-Term Survivals After Extended Radical Operation)*. Jpn J Cancer Clin, 21:1136, 1975.
- 58) Takahashi T., Sogabe K., Lchikawa J.: *Examination Of Combined Resection Of The Tail Of The Pancreas And Spleen In Advanced Cancer Of Upper And Midstomach*. In: Proceedings Of the 35th Meeting Of The Japanese Research Society For Gastric Cancer, 1980.
- 59) Takeshita K., Saeki I., Tani M., Honda T., Saito N., Endo M.: *Rational Lymphadenectomy For Early Gastric Cancer With Submucosal Invasion: A Clinicopathological Study*. Jpn J Surg, 28:580-586, 1997.
- 60) TNM Classification. In: *UICC (International Union Against Cancer). TNM Classification Of Malignant Tumours. 5th Edition*, L.H. Sobin And C.H. Wittekind (Eds), Wiley-Liss, New York 1997, P. 59.
- 61) UICC (International Union Against Cancer): *TNM Classification Of Malignant Tumours. 4th Ed.*, Springer-Verlag, Berlin, 1987.
- 62) Van De Velde C.H.J., The Dutch Gastric Cancer Group, Leiden University Hospital.: *Lymph Node Dissection In Gastric Cancer: Five-Year Results Of A Randomized Trial Of D1 And D2 Dissection In 996 Dutch Patients*. In: Proceedings Of Asco 33rd Annual Meeting, Denver, May 17-20, 16:278a, 1997.
- 63) Wanebo H.J., Kennedy B.J., Winchester D.P., Fremgen A., Stewart A.K.: *Gastric Carcinoma: Does Lymph Node Dissection Alter Survival?* J Am Coll Surg, 183:616, 1996.
- 64) Wilke H., Preusser P., Fink U., Gunzer U., Meyer H.J., Meyer J., Siewert J.R., I Achterath W., Lenaz L., Knipp H.: *Preoperative Chemotherapy In Locally Advanced And Non Resectable Gastric Cancer: A Phase II Study With Etoposide, Doxorubicin And Cisplatin*. J Clin Oncol, 7: 1318, 1989.
- 65) Yonemura Y., Ooyama S., Matumoto H., Kamata T., Kim Ijra H., Takegawa S., Kosaka T., Yamaguchi A., Miwa K., Miyazaki I.: *Pancreaticoduodenectomy In Combination With Right Hemicolectomy For Surgical Treatment Of Advanced Gastric Carcinoma Located In The Lower Half Of The Stomach*. Int Surg, 76(4):226, 1991.

Autore corrispondente:

Dott. Federico BOZZETTI
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori)
ViaVenezian, 1
20133 MILANO, Italy
Tel.: 02/2390354 Fax: 02/2664584
E-mail: dottfb@tin.it