

Ruolo della linfadenectomia nel carcinoma gastrico



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

G.B. DOGLIETTO, F. PACELLI, P. CAPRINO,
V. PAPA

Istituto di Clinica Chirurgica, Divisione di Chirurgia Digestiva
Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma.

Introduzione

A 30 anni dalla pubblicazione del classico lavoro di Jinnay (1) che riportava gli eccellenti risultati a distanza della linfadenectomia estesa (asportazione di tutte le stazioni linfonodali della loggia sovramesocolica) nel carcinoma gastrico, la definizione dei limiti dell'exeresi linfatica è, ancora oggi, un problema aperto. Nonostante tale tecnica non sia più esclusivo appannaggio delle scuole chirurgiche orientali - la maggior parte delle pubblicazioni recenti sull'argomento provengono da centri occidentali (2-3-4-5-6) - molteplici sono gli oggetti di controversia:

- la linfadenectomia D2 (asportazione in blocco di tutte le stazioni linfonodali perigastriche ed extraperigastriche fino al II livello) determina un miglioramento della sopravvivenza a distanza rispetto alla D1 (exeresi linfatica esclusivamente dei linfonodi perigastrici)?
- comporta un aumento delle complicanze?
- deve essere necessariamente associata alla splenopancreasectomia distale?
- quale è il significato delle tecniche pancreas-preserving?
- il fenomeno della "migrazione di stadio" dopo exeresi linfonodale estesa, ha dei risvolti esclusivamente anatomo-patologici o anche clinici?
- la dissezione dei linfonodi di III livello è realmente necessaria?
- che tipo di linfadenectomia eseguire nelle forme di early gastric cancer e nei casi avanzati?

Lo scopo del presente lavoro è di apportare un contributo all'argomento mediante l'analisi dei risultati della letteratura e della nostra personale esperienza.

Abstract

LYMPH NODE DISSECTION IN THE TREATMENT OF GASTRIC CANCER

Controversy still surrounds the value of extensive regional lymphnode dissection in the treatment of gastric cancer. The aim of the present paper is to give this topic a contribution through the review of the literature and the analysis of personal results.

Key words: gastric carcinoma, lymphadenectomy.

Riassunto

La definizione dei limiti dell'exeresi linfatica nel trattamento del carcinoma gastrico è ancora oggetto di controversia.

Scopo del presente lavoro è apportare un contributo all'argomento mediante una revisione della letteratura e l'analisi dei risultati personali.

Parole chiave: carcinoma gastrico, linfadenectomia.

L'impatto sulla sopravvivenza

All'analisi dei risultati dei principali studi comparativi sull'impatto della linfadenectomia sulla sopravvivenza a distanza dei soggetti con carcinoma gastrico (Tab. I), la maggior parte degli autori riporta una valenza prognosticamente positiva per la linfadenectomia estesa: a tali evidenze, però, fanno riscontro gli sfavorevoli risultati dello studio olandese (4) che, per impostazione statistica e numerosità del campione, apporta un contributo indiscutibilmente autorevole. Notevoli, però, le critiche mosse a tale studio (8-9):

- la mortalità postoperatoria, e conseguentemente la sopravvivenza a distanza dopo linfadenectomia estesa, sono state indubbiamente condizionate dai seguenti fattori:

- a) i partecipanti allo studio hanno compiuto la loro curva di apprendimento (sotto la guida di un tutore giapponese o mediante la visione di video e la partecipazione a riunioni di aggiornamento) durante lo svolgimento dello studio stesso;
- b) alcune delle casistiche dei vari centri afferenti sono

Tab. I - CARCINOMA GASTRICO ESTENSIONE DELLA LINFOADENECTOMIA E SOPRAVVIVENZA A DISTANZA.

Autore	n. casi	Sopravvivenza (%) D1	dopo D2/D3	p
Kodama 1981 (7) ^o	708	33	58	<0.001
Pacelli 1993 (2) ^o	320	50.1	65.4	=0.01
Siewert 1998 (3)* [□]	1654	19.9	49.2	<0.001
Bonenkamp 1999 (4) [□]	996	45	47	=0.99

* sopravvivenza a 10 anni in soggetti in stadio II

□ studio prospettico

° studio retrospettivo

risultate, al termine dello studio, quantitativamente molto esigue;

c) il protocollo prevedeva una splenopancreasectomia distale obbligatoria nei soggetti con localizzazione corpo-fundica sottoposti a linfadenectomia estesa;

– la notevole quota di deviazioni dal protocollo anato-mopatologico (in più del 50% dei casi non è stata riscontrata una corrispondenza tra tipo di linfadenectomia eseguita e risultato anatomopatologico definitivo o per il reperimento di linfonodi appartenenti a stazioni extraperigastriche nei soggetti sottoposti a D1 o per

l'incompleto riscontro di stazioni linfonodali di II livello in soggetti sottoposti a D2), rende sfumato il confine tra D1 e D2 tanto da comportare, per ammissione degli stessi autori (10), una difficile interpretazione dei risultati.

Al momento attuale, quindi, la maggior parte degli autori specificamente interessati all'argomento, sono concordi sul significato terapeutico della linfadenectomia estesa nel trattamento chirurgico del carcinoma gastrico (2-3-9-11). Anche ad una recente revisione della nostra casistica (12) su 639 casi consecutivi (Tab. 2-3), l'estensione della linfadenectomia è risultata, ad un'analisi uni e multivariata secondo il modello di regressione di Cox (13), una variabile prognostica indipendente (sopravvivenza a 5 anni 41.5% vs 66.6% dopo linfadenectomia D1 e D2/3 rispettivamente; RR 2.32, HR 1.63-3.29 - p<0.0001).

L'impatto sulle complicanze postoperatorie

Numerosi studi di confronto (Tab. IV) hanno valutato morbilità e mortalità postoperatorie della linfadenectomia D2 confrontandoli con quelle relativi alla D1. L'inci-

Tab. II - CARCINOMA GASTRICO: SIGNIFICATO PROGNOSTICO (ANALISI UNIVARIATA) DELLE PRINCIPALI VARIABILI CLINICHE ED ANATOMOPATOLOGICHE DOPO INTERVENTO CURATIVO (CASISTICA PERSONALE).

Variabile	N. di casi	Sopravvivenza a 5 anni (%)	p
Età paziente			
<60 anni	129	57.6	=0.08
>60 anni	191	54.0	
Sesso			
Maschi	210	55.3	=0.94
Femmine	110	55.8	
Sede tumore			
Antro	137	57.5	<0.0002
Corpo	112	64.4	
Fondo e Cardias	71	37.1	
Aspetto macroscopico			
Vegetante		145	51.5
Ulcerato	60	65.5	<0.007
Infiltrante	145	43.6	
Tipo istologico (sec. Lauren)			
Diffuso	139	51.6	=0.19
Intestinale	158	59.6	
Indeterminato	23	53.9	
Stadiazione TNM			
Ia	58	91	<0.0001
Ib	31	71	
II	85	67	
IIIa	90	37	
IIIb	56	31	
Tipo di resezione gastrica			
GT	185	57.5	=0.96
GST	135	53.0	
Tipo di linfadenectomia			
D1	121	41.5	<0.0001
D2/D3	199	66.3	

Tab. III - CARCINOMA GASTRICO: ANALISI MULTIVARIATA DEI FATTORI PROGNOSTICI DOPO INTERVENTO CURATIVO (CASISTICA PERSONALE).

Variabile prognostica	Odd Ratio	95% C.I.	p
Tipo di linfadenectomia D1 vs D2/D3	2.32	(1.63-3.29)	<0.0001
Stadio II e III vs I	1.54	(1.31-1.82)	<0.0001
Sede Cardias vs Corpo+Antro	1.72	(1.17-2.53)	=0.006

denza delle complicanze postoperatorie è in relazione sostanzialmente a due fattori: l'esperienza del team chirurgico e il tipo di tecnica adottata (in particolare l'associazione o meno per la linfadenectomia dei vasi e dell'ilo splenico della pancreasectomia distale). All'elevata incidenza di complicanze immediate riportate dai due studi multicentrici olandese e inglese (4-5), eseguiti da chirurghi non esperti nella tecnica di dissezione linfatica sovramesocolica, obbligati peraltro ad eseguire, come da protocollo, una splenopancreasectomia distale nelle forme corporo-fundiche sottoposte a D2, fanno riscontro delle percentuali del tutto accettabili riportate dagli autori, anche occidentali, maggiormente abituati all'esecuzione di tale tecnica chirurgica (2-3-6-14). Anche nella

nostra personale esperienza (2), l'esecuzione di una linfadenectomia estesa ha comportato, senza dubbio, un aumento delle perdite ematiche e dei tempi operatori quando paragonata alla D1 (578±481 ml vs 438±456 ml e 269±82 min vs 220±78 min; p=0.009 e p=0.0001 rispettivamente), ma non ha penalizzato il decorso postoperatorio dei nostri pazienti.

La linfadenectomia pancreas-preserving

La splenopancreasectomia distale in corso di gastrectomia totale per carcinoma corporo-fundico, da taluni ritenuta necessaria per perfezionare una completa linfadenectomia dell'arteria e dell'ilo splenico (stazioni di II livello per tali localizzazioni), notoriamente comporta un aumento delle complicanze postoperatorie (Tab. V), sia con un meccanismo diretto - pancreatite, fistola pancreatica, ascesso subfrenico, diabete - sia con un meccanismo indiretto (sarebbe stato dimostrato che la guarigione dell'anastomosi esofagodigiunale può essere seriamente compromessa dalla presenza di succo pancreatico perianastomotico con conseguente aumento della percentuale di deiscenza).

Per tale motivo la scuola giapponese ha recentemente proposto (18) una tecnica di linfadenectomia "pancreas-preserving", che consiste nell'asportazione del tes-

Tab. IV - CARCINOMA GASTRICO: CORRELAZIONE TRA ESTENSIONE DELLA LINFOADENECTOMIA E COMPLICANZE PO. ANALISI DELLA LETTERATURA.

Autore	N. casi	Complicanze p.o. (%) D1	dopo D2/D3	p
Gall-Hermanek 1982 (14)	433	8.07*	8.1*	n.s.
Smith 1992(6)	185	33.87	43.08	n.s.
Pacelli 1993 (2)	320	22.3	28.2	=0.13
Cuschieri 1996 (3)	400	28	46	<0.001
Siewert 1998(4)	1654	7.3	7.8	n.s.
Bonenkamp 1999 (5)	996	25	43	<0.001

*mortalità postoperatoria

TAB. V - CARCINOMA GASTRICO: CORRELAZIONE TRA SPLENOPANCREASECTOMIA DISTALE (SPD) E MORBILITÀ E MORTALITÀ POSTOPERATORIE. ANALISI DELLA LETTERATURA.

Autore	N. di casi	Complicanze (%)	p	Mortalità (%)	p
Lundell 1986 (16)					
con SPD	41	40	<0.01	15	<0.05
senza SPD	54	0		9	
Cuschieri 1988 (5)					
con SPD	121	56	<0.001	16	=0.01
senza SPD	279	28		7	
Doglietto 1999 (17)					
con SPD	18	61	=0.02	22	=0.01
senza SPD	288	33.3		3.9	

suto connettivo linfatico peripancreatico che decorre lungo l'arteria splenica in blocco con la milza, conservando, intatto, il parenchima pancreatico. Tale tecnica, che prevede la legatura all'origine dell'arteria splenica, comporta però un certo rischio di necrosi pancreatiche distali: infatti, nei casi in cui l'arteria pancreatica dorsale origini dall'arteria splenica e non sia presente l'anastomosi tra la stessa e la arteria pancreatico-duodenale postero-superiore (la cosiddetta "arcata di Kirk"), l'apporto ematico al pancreas sinistro può risultare compromesso. Tale rischio risulterebbe annullato (19) legando l'arteria splenica al terzo prossimale (a circa 5 cm dalla sua emergenza dal tripode celiaco) e la vena splenica ancora più distalmente in modo da preservare il flusso sanguigno diretto al pancreas di sinistra attraverso l'arteria pancreatica dorsale; i linfonodi del tratto prossimale dell'arteria splenica vengono rimossi "en bloc" con quelli del tripode celiaco, mentre quelli del tratto distale sono asportati con l'arteria splenica e più distalmente con la vena omonima, il tessuto adiposo circostante e la milza. Il parenchima pancreatico è conservato in toto (Fig. 1).

La bassa incidenza di complicanze e mortalità (33.3% - 76/228 e 3.9% - 9/228 rispettivamente) e i buoni risultati a distanza (Fig. 2) confermano l'efficacia di tale tecnica, da noi ormai routinariamente adottata.

Il fenomeno della "migrazione di stadio"

Tutti i lavori comparativi tra due diverse forme, limitata e più estesa, di linfadenectomia, in qualunque campo dell'oncologia chirurgica, vengono criticati perché i gruppi di pazienti possono essere non comparabili a causa della "migrazione di stadio" potendo, almeno in teoria, il gruppo di pazienti con linfadenectomia più limitata risultare sottostimato - come N - rispetto al gruppo con linfadenectomia più estesa. Questi stessi pazienti se sottoposti, infatti, ad una linfadenectomia più allargata, potrebbero subire "a posteriori" una "migrazione di stadio" (naturalmente in senso peggiorativo): se infatti i soggetti sottoposti a demolizione estesa appartengono con certezza ad un certo stadio, lo stesso non si può dire

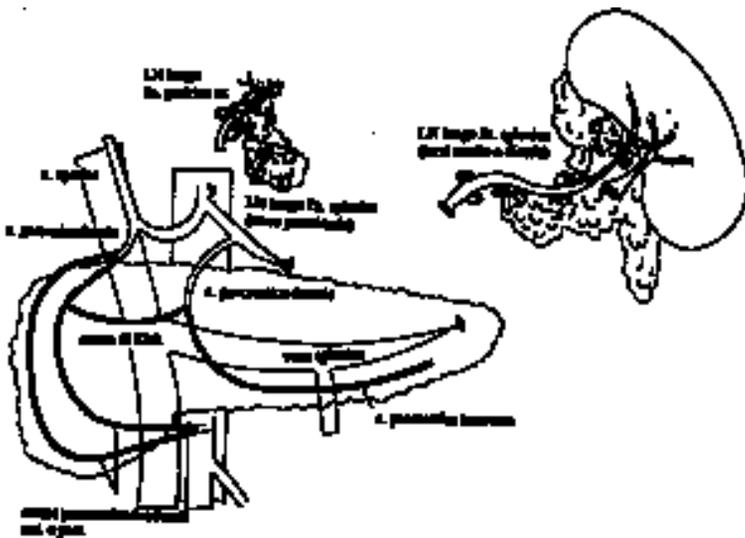
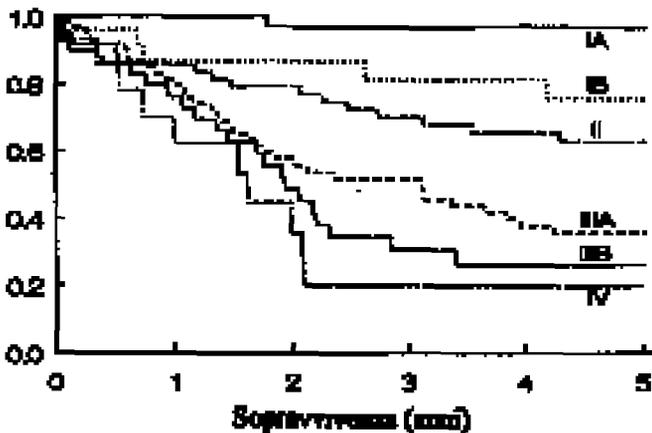


Fig. 1: Linfadenectomia D3 "pancreas-preserving". La sezione dell'arteria splenica a livello del suo terzo prossimale consente una adeguata linfadenectomia distrettuale ed evita il rischio di fenomeni ischemici a carico del pancreas distale. I linfonodi del tratto prossimale dell'arteria splenica vengono rimossi "en bloc" con quelli dell'arteria gastrica sinistra, mentre quelli del tratto distale sono asportati con l'arteria splenica, il tessuto adiposo circostante e la milza. Il parenchima pancreatico e la vena splenica sono conservati.



N. di pz a rischio	0 anni	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	5 anni
Stadio IA	36	29	28	25	21	18
Stadio IB	25	19	17	15	15	13
Stadio II	50	42	36	30	26	25
Stadio IIIA	64	46	29	26	19	17
Stadio IIIB	38	23	14	8	6	6
Stadio IV	15	7	3	1	1	1

Fig. 2: Gastrectomia totale "pancreas-preserving" con linfadenectomia D3: curve di sopravvivenza in relazione allo stadio. Casi n. 228 (mortalità operatoria inclusa).

per quelli in cui viene eseguita una dissezione meno ampia, dal momento che non si può sapere se i linfonodi non asportati siano metastatici o meno. È evidente però che tale criticismo viene meno quando vengono paragonate due popolazioni di pazienti, omogenee per caratteristiche demografiche ed anatomopatologiche (come ad esempio sede, tipo istologico, aspetto macroscopico), purchè si tratti di gruppi numericamente adeguati dal punto di vista statistico come riportato dai lavori della scuola tedesca (20) o dai nostri personali (21) recentemente sintetizzati in una revisione di letteratura sull'argomento (11).

Dissezione al III livello

Tra i propugnatori della demolizione linfatica ampia esistono alcune controversie sulla opportunità di eseguire una linfadenectomia di II livello (D2) o estendere la demolizione anche alle stazioni di III livello (D3). I sostenitori di una linfadenectomia di tipo D2 (22) sottolineano le seguenti considerazioni:

- i pazienti N3 devono essere considerati M1 (con metastasi a distanza), con sopravvivenza a cinque anni praticamente nulla (22), risultando quindi inutile, sotto il profilo oncologico, una demolizione così estesa;
- una corretta linfadenectomia D3 comporterebbe la necessità, anche nelle forme antrali, di eseguire una splenectomia ed una linfadenectomia paracardiale sinistra, essendo i linfonodi di questi due distretti (rispettivamente n° 10 e n° 2 secondo la JRSGC) di III livello per questa localizzazione neoplastica; una tale soluzione chirurgica imporrebbe una gastrectomia totale in tutti i casi o, in caso di gastrectomia subtotali, l'accettazione di un possibile rischio ischemico per il moncone gastrico residuo.

I fautori di una dissezione linfatica che comprende il III livello sottolineano come:

- la sopravvivenza a cinque anni, nei soggetti con interessamento metastatico dei linfonodi di III livello, in assenza di metastasi epatiche o peritoneali, risulta, in alcune casistiche pari al 25% (7-23-24);
- l'exeresi dei linfonodi dell'ilo epatico (di III livello per qualsiasi localizzazione) avrebbe, anche in assenza di potenzialità curative, serie ripercussioni sulla qualità di vita riducendo il rischio di ostruzione biliare da linfadenopatia neoplastica;
- la splenectomia, peraltro obbligatoria nelle forme del corpo e del fondo anche per una linfadenectomia D2 (i linfonodi dell'arteria - n° 11 - e dell'ilo splenico - n° 10 - risultano di II livello per tali localizzazioni!), non sembra, all'analisi di studi recenti (25), penalizzare la sopravvivenza a distanza, pur comportando un certo incremento delle complicanze postoperatorie (26);

- la gastrectomia totale, scelta obbligata per una dissezione D3, è intervento effettuabile con relativa sicurezza anche nel paziente anziano, a patto che non concomiti una compromissione pluriorganica (uno studio effettuato presso la nostra scuola su soggetti anziani sottoposti a gastrectomia totale, dimostra come l'incidenza di complicanze sia significativamente aumentata - $p=0.04$ - solo in soggetti con contemporanea compromissione cardiaca e respiratoria (27).

La linfadenectomia negli early gastric cancer e nelle forme avanzate

La risposta della letteratura sul tipo di linfadenectomia "ideale" nell'early gastric cancer (EGC), è univoca: la bassa percentuale di coinvolgimento linfonodale e la eccezionalità di diffusioni metastatiche, per le forme intramucose, oltre il I livello, consentirebbero con tranquillità l'esecuzione di una linfadenectomia D1 nell'EGC intramucoso, mentre per le forme sottomucose è indicata una D2 (28-29-30-31-32). In tal senso orientano anche i risultati di una nostra esperienza di 72 casi consecutivi di EGC (33). Il vero problema però risiede nella corretta diagnosi preoperatoria delle forme precoci che, anche con le metodiche eco-endoscopiche, ha in certe situazioni (forme depresse - IIC e III, localizzazione prepilorica e prossimale sulla piccola curva) un elevato margine di errore (34).

A nostro avviso, quindi, il problema è prevalentemente speculativo dal momento che è solo l'anatomopatologo che può identificare, con certezza, l'estensione della neoplasia.

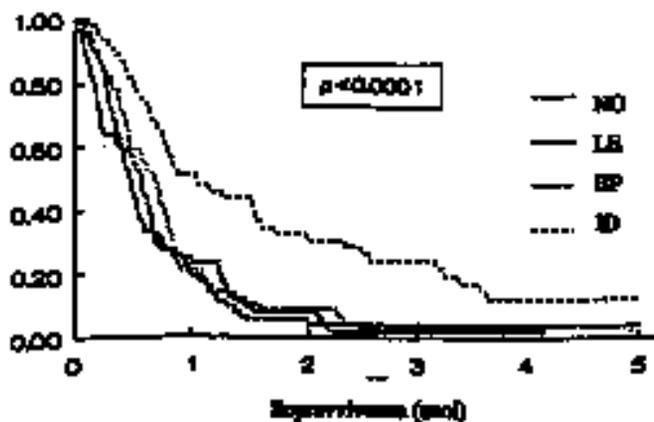
Per contro, il riscontro in alcuni casi di forme di EGC, di metastasi linfonodali di II e III livello 2.5% nella nostra esperienza, 5.2% considerando solo le forme sottomucose (33) ci porta, ancora una volta, a sottolineare l'adeguatezza di una dissezione linfonodale estesa nel trattamento, a scopo curativo, anche nelle fasi precoci di una neoplasia così altamente linfotropa.

Nulla invece il significato terapeutico di una linfadenectomia extraperigastrica nelle forme in stadio IV: per tali soggetti, come confermato dalle nostre e da altre casistiche (36-37-38-39), il momento terapeutico principale consiste nella demolizione d'organo ogni volta che sia possibile.

Ad un'analisi su 305 casi in stadio IV consecutivamente osservati presso il nostro Istituto (36), la sopravvivenza a cinque anni è risultata, infatti, significativamente più alta dopo intervento resettivo quando paragonata alla chirurgia derivativa o alla semplice laparotomia esplorativa (Fig. 3).

Conclusioni

L'analisi dei risultati della letteratura e della nostra espe-



N. di pz. a rischio	0 anni	1 anno	2 anni	3 anni	4 anni	5 anni	Mediana (mesi)
ID	93	42	26	16	9	9	16.3
BP	78	12	2	1	1	1	7.1
LE	72	12	4	2	1	0	4.4
NO	62	13	4	1	1	0	3.1

NO= pz. non operati

LE= laparotomia esplorativa

BP= procedure di by-pass

ID= intervento demolitivo

Fig. 3: Trattamento palliativo del carcinoma gastrico: curve di sopravvivenza in relazione al tipo di intervento chirurgico. Casi n. 305.

rienza personale nel trattamento chirurgico del carcinoma gastrico, ci consente di affermare che:

– l'esecuzione di una linfadenectomia estesa (D2/D3) può effettivamente penalizzare il decorso postoperatorio anche se, nella maggior parte delle casistiche, l'aumento delle complicanze e della mortalità è assai contenuto, senza raggiungere una significatività statistica: lo svantaggio si traduce, infatti, in linea generale, esclusivamente in un aumento dei tempi dell'intervento e delle perdite ematiche intraoperatorie;

– i deludenti risultati dei recenti studi multicentrici, sono sostanzialmente in relazione alla scarsa esperienza nella tecnica di linfadenectomia allargata di alcuni centri ed alla esecuzione di una splenopancreasectomia distale nelle forme corporo-fundiche sottoposte a D2;

– l'esecuzione delle tecniche "pancreas-preserving", consente di realizzare una adeguata linfadenectomia dei vasi splenici (n° 11) senza ricorrere alla resezione ghiandolare, limitando gli inconvenienti a questa correlabili;

– un atteggiamento chirurgico aggressivo comporta altresì un vantaggio in termini di sopravvivenza: tale dato, a lungo riportato soltanto dagli autori giapponesi, trova adesso riscontro anche in alcuni recenti studi retrospettivi e prospettici degli autori occidentali. In particolare, l'analisi uni e multivariata eseguita sulla popolazione di pazienti da noi trattati per questa patologia, mostra che l'esecuzione della linfadenectomia estesa è l'unica variabile terapeutica prognosticamente indipendente;

– la scelta tra D2/D3 appare oggi dettata dall'esperienza personale anche se l'estensione della dissezione ai linfonodi di III livello sembra avere comunque una efficacia clinica. L'exeresi linfatica estesa appare, sotto il profilo tecnico, il logico completamento della gastrectomia totale, peraltro necessaria nelle forme fundiche ed in quelle del corpo, ed è facilmente realizzabile con un modesto incremento dei tempi operatori rispetto alla D2; in un programma di gastrectomia subtotale, ovviamente per carcinoma antrale, la linfadenectomia D3 completa comporterebbe, di necessità, l'asportazione della milza e dei linfonodi paracardiali sinistri, con conseguente rischio ischemico del moncone gastrico residuo, tanto da imporre un'attenta valutazione del rapporto costi benefici;

– la linfadenectomia dell'ilo epatico, stazione di III livello per qualsiasi localizzazione neoplastica nell'ambito del viscere, al di là di un possibile significato curativo, rimane comunque procedura utile se non altro per il suo potenziale ruolo palliativo in termini di riduzione di incidenza dell'ittero da coinvolgimento secondario della via biliare principale; nelle forme di EGC intramucoso potrebbe essere attuata con successo, almeno dal punto di vista teorico, una linfadenectomia D1, ma le difficoltà di una diagnosi preoperatoria certa di tali forme, conferisce a tale considerazione un carattere esclusivamente speculativo;

– nei casi avanzati (stadio IV), una linfadenectomia extraperigastrica non aggiunge alcun valore alla demolizione d'organo, da attuare sempre, quando possibile.

Bibliografia

- 1) Jinnai D.: *Evaluation of extended radical operation for gastric cancer, with regard to lymph node metastasis and follow-up results.* Gann Monograph Japanese Cancer Institute, 3:225-231, 1968.
- 2) Pacelli F., Doglietto G.B., Bellantone R., Alfieri S., Sgadari A., Crucitti F.: *Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients.* Br J Surg, 80:1153-1156, 1993.
- 3) Siewert J.R., Bottcher K., Stein H.J., Roder J.D.: *Relevant prognostic factors in gastric cancer.* Ann Surg, 228:449-461, 1998.
- 4) Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M., van de Velde C.J.H.: *Extended lymph-node dissection for gastric cancer.* N Engl J Med, 340:908-914., 1999.
- 5) Cuschieri A., Fayers P., Fielding J., Craven J., Banciewicz J., Joypaul V., Cook P.: *Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial.* Lancet, 347:995-999, 1996.
- 6) Smith J.W., Shiu M.H., Kelsey L., Brennan M.F.: *Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma.* Arch Surg, 126:1469-1473, 1991.
- 7) Kodama Y., Sugimachi K., Soejima K., Maatsusaka T., Inokuchi K.: *Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach.* World J Surg, 5:241-248, 1981.
- 8) Pacelli F., Sgadari A., Doglietto G.B.: *Comment to the paper: Extended lymph-node dissection for gastric cancer.* Bonenkamp J.J., et al. N Engl J Med, 340:908-914., 1999 Letter to the editor. N Engl J Med 1999 - in stampa.
- 9) Brennan M.F.: *Lymph-node dissection for gastric cancer.* Editorial. N Engl J Med, 340:956-958, 1999.
- 10) Bunt A.M.G. Hermans J., Boon M.C., van de Velde C.J.H., Sasako M., Fleuren G.J., Bruijn J.A.: *Evaluation of the extent of lymphadenectomy in a randomized trial of Western- versus Japanese-type surgery in gastric cancer.* J Clin Oncol, 12:417-422, 1994.
- 11) Noguchi M., Miyazaki I.: *Prognostic significance and surgical management of lymph node metastasis in gastric cancer.* Br J Surg, 83:156-161, 1996.
- 12) Doglietto G.B., Pacelli F., Caprino P., Sgadari A., Crucitti F.: *Surgery is an independent prognostic factor in both curable and far advanced gastric cancer.* World J Surg, in stampa.
- 13) Cox D.R.: *Regression models and life-tables.* J R Stat Soc B, 34:187-220, 1972.
- 14) 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, 11:219-225, 1985.
- 15) Dent D.M., Madden M.V., Price S.K.: *Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma.* Br J Surg, 75:110-112, 1988.
- 16) Lundell L., Grip I., Olbe L.: *Pancreatic resection additional to gastrectomy for gastric cancer.* Acta Chir Scand, 152:145-149, 1986.
- 17) Doglietto G.B., Pacelli F., Caprino P., Bossola M., Di Stasi: *Pancreas preserving total gastrectomy for gastric cancer.* Arch Surg, in stampa.
- 18) Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Sano T., Katai H., Okajima K.: *Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer.* World J Surg, 19:532-536, 1995.
- 19) Pacelli F., Doglietto G.B., Alfieri S., Carriero C., Malerba M., Crucitti P., Crucitti F.: *Avoiding pancreatic necrosis following pancreas-preserving D3 lymphadenectomy for gastric cancer.* Br J Surg, 85:125-126, 1998.
- 20) Siewert J.R., Bottcher K., Roder J.D., et al.: *Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma.* Replica dell'autore ad una lettera all'editore. Br J Surg, 81:311-316, 1994.
- 21) Pacelli F., Crucitti F.: *Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients.* Replica dell'autore ad una lettera all'editore. Br J Surg, 81:311-316, 1994.
- 22) Bozzetti F.: *Rationale for extended lymphadenectomy in gastrectomy for carcinoma.* J Am Coll Surg, 180:505-508, 1995.
- 23) Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T.: *Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality.* World J Surg, 11:418-425, 1987.
- 24) Pacelli F., Doglietto G.B., Bellantone R., Alfieri S., Piccioni, Crucitti F.: *Gastric cancer: long term survival of patients with positive N3 lymph nodes.* Br J Surg, Suppl. al vol. 80:S32, 1993.
- 25) 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, 67:3006-3009, 1991.
- 26) Brady M.S., Rogatko A., Dent L.L., Shiu M.: *Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma.* Arch Surg, 126:359-3, 1991.
- 27) Pacelli F., Bellantone R., Doglietto G.B., et al.: *Risk factors contributing to postoperative morbidity and mortality after total gastrectomy in aged patients.* Am Surg, 57:341-345, 1991.
- 28) Hioki K., Nakane Y., Yamamoto M.: *Surgical strategy for early gastric cancer.* Br J Surg, 77:1130-1134, 1990.
- 29) Inoue K., Tobe T., Kan N., et al.: *Problems in the definition and treatment of early gastric cancer.* Br J Surg, 78:818-821, 1991.
- 30) Lehnert T., Erlandson R.A., Decosse J.J.: *Lymph and blood capillaries of the human gastric mucosa. A morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma.* Gastroenterol, 89:939-950, 1985.
- 31) Maehara Y., Orita H., Okuyama T., et al.: *Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer.* Br J Surg, 79:245-247, 1992.
- 32) Lawrence M., Shiu M.H.: *Early gastric cancer.* Ann Surg, 213:327-334, 1991.
- 33) Pacelli F., Doglietto G.B., Alfieri S., Carriero C., Malerba M., Crucitti P.F., Caprino P., Crucitti F.: *Survival in early gastric cancer: multivariate analysis on 72 consecutive cases.* HepatoGastroenterology, 46:1-6, 1999.
- 34) Caletti G., Ferrari A., Brocchi E., et al.: *Accuracy of endoscopic ultrasonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma.* Surgery, 113:14-27, 1993.

- 35) Greenberg J., Durkin M., Van Drunen M., et al.: *Computed tomography or endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer and esophageal tumors*. Surgery, 116:696-702, 1994.
- 36) Doglietto G.B., Pacelli F., Caprino P., Alfieri S., Carriero C., Malerba M., Crucitti F.: *Palliative surgery for far-advanced gastric cancer: a retrospective study on 305 consecutive patients*. Arn Surg, 65:352-355, 1999.
- 37) Lawrence W. Jr., McNeer G.: *The effectiveness of surgery for palliation of incurable gastric cancer*. Cancer, 11:28-32, 1958.
- 38) Bozzetti F., Bonfanti G., Audisio R.A., et al.: *Prognosis of patients after palliative surgical procedures for carcinoma of the stomach*. Surg Gynecol Obstet, 164:151-154, 1987.
- 39) Haugstvedt T., Viste A., Eide G.E., Soreide O.: *The surgical benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience*. World J Surg, 13:617-621, 1989.

Autore corrispondente:

Dr. Fabio PACELLI
Divisione di Chirurgia Digestiva
Istituto di Clinica Chirurgica
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo A. Gemelli, 8
00168-ROMA
Fax: 06-30155331
E-mail: fpacelli@hotmail.com

