

## Citologia peritoneale e determinazione dello stato linfonodale per la scelta dell'exeresi locoregionale nel carcinoma gastrico

P. CHIRLETTI\*, N. PEPARINI

La determinazione del valore prognostico della positività della citologia peritoneale, e del suo impatto sulla scelta della strategia terapeutica, chirurgica e multimodale nel carcinoma gastrico, è una questione che coinvolge molteplici discipline: biologia, patologia, oncologia e chirurgia. La complessità del problema è facilmente intuibile se si pensa al fatto che la sensibilità della metodica è molto variabile in relazione alla tecnica utilizzata per valutare la citologia peritoneale (colorazione di Papanicolau, immunoistochimica, biologia molecolare); spesso, inoltre, ad un incremento di sensibilità (cioè alla riduzione dei falsi negativi) delle tecniche più complesse corrisponde un decremento della loro specificità (cioè un aumento dei falsi positivi) (1) ed una indisponibilità dei risultati nei ristretti tempi operatori. Dunque, a meno che non si opti per una citologia peritoneale in corso di laparoscopia diagnostica (2), il chirurgo il più delle volte potrà disporre in tempi utili per il programma terapeutico solo dei risultati della citologia con colorazione di Papanicolau, mentre i risultati della citologia effettuata con tecniche più sensibili si renderanno disponibili solamente nel postoperatorio e potranno dunque non più influire sulla scelta dell'estensione dell'exeresi chirurgica, sebbene possano indicare la necessità di una chemioterapia adiuvante mirata al contenimento della diffusione peritoneale. La laparoscopia diagnostica nei canceri T3-T4 migliora la stadiazione clinica evidenziando la diffusione peritoneale non altrimenti evidenziabile nel preoperatorio, riduce le laparotomie non necessarie in caso di carcinosi peritoneale e permette di disporre nel preoperatorio dei risultati dell'analisi della citologia peritoneale con tecniche *time-consuming*, quali l'immunoistochimica e la RT-PCR, e dunque di orientare la strategia terapeutica verso opportuni algoritmi multimodali nonché di regolare eventualmente l'estensione della stessa exeresi chirurgica (2).

Relativamente a quest'ultimo punto è da notare che, sebbene in linea puramente teorica in caso di carcinosi peritoneale non sia indicata alcuna procedura chirurgica, ridurre al minimo l'exeresi risulta una scelta razionale quando la laparoscopia diagnostica abbia rilevato una carcinosi peritoneale estesa e non sia possibile evitare la laparotomia per la necessità di ovviare a complicanze non gestibili endoscopicamente; deve invece essere criticamente valutata la scelta di limitare l'intervento alla sola exeresi viscerale gastrica evitando la linfoadenectomia ed effettuando dunque una chirurgia di significato palliativo sulla base della sola positività citologica peritoneale come indicato da Ribeiro e coll. (3). Gold e coll. indicano che il significato biologico della diffusione a distanza costituita dalla sola positività della citologia peritoneale è lo stesso della diffusione metastatica visibile e concludono che la positività citologica peritoneale deve dunque essere considerata equivalente agli altri criteri indicativi di diffusione metastatica (M1) riportati dalla AJCC nella classificazione TNM del cancro gastrico. Gli stessi Autori sottolineano come la positività citologica peritoneale rappresenti più un *predictor* di prognosi sfavorevole che non un *governor* dato che anche la avvenuta "sterilizzazione" chemioterapica del peritoneo dalle cellule neoplastiche dimostrerebbe solo un minimo impatto sulla prognosi (4). Più cauta risulta la posizione di Rosen-

\*"Sapienza" Università di Roma  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Tecnologie Mediche Applicate "Francesco Durante"  
\*Direttore della Scuola di Specializzazione in  
Chirurgia Generale V - Indirizzo in Chirurgia d'Urgenza

Pervenuto in redazione il 6 febbraio 2008  
Accettato per la pubblicazione il 10 marzo 2008

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

berg e coll. per i quali la positività citologica peritoneale risulta un fattore prognostico indipendente sia considerando l'intera casistica sia per il sottogruppo in stadio IB (T2N0M0 o T1N1M0): gli Autori dimostrano che, sebbene l'incidenza di cellule neoplastiche libere in peritoneo risulti significativamente più elevata nei T2b, la positività citologica peritoneale è rinvenibile anche nei T1N0 e che, comunque, la presenza di cellule neoplastiche libere in peritoneo deve essere considerata un marker di aumentato rischio di recidiva più che un marker specifico per lo sviluppo di diffusione peritoneale, dato che non tutte le cellule neoplastiche libere in peritoneo hanno potenzialità di risultare in una evidente metastatizzazione e che in caso di positività citologica peritoneale le recidive sono prevalentemente ematogene ed in minor misura peritoneali (5). Nello studio di de Manzoni e coll. la positività della citologia peritoneale risulta essere un marker di prognosi sfavorevole, indicativo di invasione sierosa, ed il più importante fattore predittivo di recidiva peritoneale sebbene, al contrario che in altri studi, all'analisi multivariata la positività citologica peritoneale non sia risultata un fattore prognostico indipendente e, conseguentemente, la proposta di inserirla nella classificazione TNM come parametro prognostico (M1cy+) risulta prematura (6).

Del resto la positività del lavaggio peritoneale è utile per la selezione dei pazienti che potrebbero beneficiare della chemioipertermia intraperitoneale che avrebbe comunque un ruolo più importante nella prevenzione delle recidive dopo chirurgia radicale in pazienti ad alto rischio, come quelli con citologia peritoneale positiva o quelli con tumori sierosi di tipo diffuso, piuttosto che nel trattamento della carcinosi peritoneale (7). Nel lavoro di Gretschel e coll. solamente i pazienti con carcinosi limitata al peritoneo limitrofo (P1) risultano beneficiare di una resezione chirurgica completa seguita da chemioterapia adiuvante, mentre i pazienti con carcinosi diffusa (P3) non trarrebbero vantaggi dal trattamento chirurgico rispetto alla sola chemioterapia (8). Secondo Yonemura e coll. una citoriduzione completa con exeresi del tumore primitivo e delle metastasi linfonodali migliora la sopravvivenza non solamente nei casi P1 o P2 ma anche nei P3 sebbene non dimostri alcun beneficio sulla sopravvivenza in pazienti in cui la disseminazione peritoneale sia associata ad altri fattori prognostici compresi nello stadio IV (metastasi epatiche, coinvolgimento linfonodale N3, tumori T4) (9). Dunque, secondo alcuni Autori, la positività del lavaggio peritoneale controindicherebbe la linfadenectomia che invece, secondo altri, se associata ad una citoriduzione completa troverebbe il suo razionale anche nei casi di carcinosi peritoneale diffusa. In quest'ampia variabilità di risultati è evidente come il significato della citologia peritoneale sia ancora in discussione; in particolare resta da chiarire in ulteriori studi se il ruolo del lavaggio peritoneale sia solo quello di migliorare la stadiazione patologica o se abbia anche un impatto determinante nella scelta della strategia chirurgica (10). Riteniamo comunque necessario sottolineare come nella pratica chirurgica la positività della citologia peritoneale nei tumori sottosierosi (T2b) debba essere distinta dalla carcinosi peritoneale a piccoli o grandi noduli associata a tumori T3-T4. Nel primo caso infatti l'indicazione all'exeresi chirurgica, per quanto di significato "non curativo", è indiscutibile mentre nel secondo caso, se non controindicata, è comunque molto controversa.

Controversa risulta anche l'efficacia della linfadenectomia nel carcinoma gastrico *early* (EGC). Sebbene infatti sia indiscusso il valore della metastasi linfonodale come fattore prognostico indipendente, in considerazione della scarsa incidenza di metastasi N2 e del fatto che la maggior parte delle recidive nell'EGC trattato radicalmente sia per lo più a distanza o peritoneale, oltre al fatto che, a differenza dei cancri avanzati, il numero dei linfonodi metastatici non vari aumentando il numero dei linfonodi esaminati, un recente studio italiano conclude che la D2 ha soltanto un limitato beneficio sulla sopravvivenza (2,5%) (11).

Contrastanti sono i risultati di due recenti studi italiani retrospettivi. Lo studio sulla casistica di un unico centro specialistico conferma nell'*early cancer* l'importanza delle metastasi linfonodali come unico fattore prognostico indipendente e l'invasione sottomucosa come il fattore associato con il più alto rischio di coinvolgimento linfonodale e, sottolineando che le recidive risultano indipendenti dalla diffusione neoplastica locale o linfonodale ma piuttosto dipendenti dalla diffusione ematogena sistemica della malattia, conclude che la gastrectomia D2 non può essere considerata la procedura standard nell'EGC in quanto non dimostrerebbe benefici sulla sopravvivenza neanche nel sottogruppo di pazienti con aumentato rischio di metastasi linfonodali (12). Lo studio multicentrico, sebbene non abbia dimostrato differenze significative sulla sopravvivenza libera da malattia relativamente all'estensione della linfadenectomia, ha rilevato una tendenza alla

riduzione del rischio di recidiva con dissezioni comprendenti più di 15 linfonodi anche nei pazienti N0 a causa della probabile presenza di cellule neoplastiche misconosciute nei linfonodi classificati come negativi ed ha riconosciuto la D2 come trattamento standard per l'EGC (13). Lo e coll. sottolineano che, se nella loro casistica le metastasi linfonodali risultano essere il più importante fattore di rischio di recidiva, il fatto che le recidive degli *early* siano più frequentemente ematogene indica che la metastasi linfonodale è dimostrativa di un comportamento neoplastico più aggressivo e non solamente di una tendenza alla metastatizzazione linfatica; sebbene, inoltre, il significato prognostico delle micrometastasi sia controverso, la loro presenza può essere chiamata in causa per spiegare il fatto che il 62% degli *early cancer* che recidiva non dimostra metastasi linfonodali all'intervento (14).

Lo studio di Park sui carcinomi gastrici N0 conclude che l'estensione della linfadenectomia risulta un fattore prognostico indipendente solamente nei pazienti T3 e la presenza di micrometastasi nodali, la cui incidenza aumenta in relazione alle dimensioni del tumore o al livello d'infiltrazione parietale, giustifica l'indicazione alla D2 nei T3 ma non nei T1 e T2 per i quali, per indicare dissezioni più limitate, si dovrebbe comunque poter stabilire preventivamente lo stato linfonodale (15).

La determinazione dello stato linfonodale prima della linfadenectomia sistematica - e, dunque, preoperatoriamente attraverso le più moderne tecniche d'imaging o intraoperatoriamente attraverso la biopsia del linfonodo sentinella - resta un problema cruciale nella scelta dell'estensione dell'exeresi locoregionale, delle modalità di exeresi e dell'eventuale indicazione alle terapie neoadiuvanti. E se da una parte l'adozione di nuovi mezzi di contrasto dimostra di migliorare l'accuratezza diagnostica della RMN (94%) nell'identificazione dei linfonodi patologici rispetto alla PET - CT (65%) ed all'ecoendoscopia preoperatoria (69%), resta da chiedersi se la diagnosi preoperatoria di metastasi linfonodale possa realmente concretizzarsi routinariamente (16, 17).

L'applicazione della biopsia del linfonodo sentinella nel carcinoma gastrico risulta non semplice a causa della complessità del drenaggio linfatico gastrico e della frequenza delle *skip metastasis* imputabili al fatto che le cellule neoplastiche non si arrestano in ogni linfonodo della corrente di drenaggio (18). Per superare il non trascurabile problema dei falsi negativi della biopsia del linfonodo sentinella nei carcinomi gastrici precoci, Ichikura e coll. propongono la dissezione delle sole stazioni nodali sedi di distribuzione del radiotracciante o del colorante vitale anche in caso in cui il linfonodo sentinella non sia metastatico, dato che nel loro studio nei pazienti con linfonodo sentinella risultato falso negativo le metastasi nodali erano limitate ad un unico linfonodo delle stazioni linfonodali di distribuzione del tracciante (19). In uno studio sui tumori diagnosticati preoperatoriamente come cT1N0 l'identificazione del linfonodo sentinella risulta incrementata utilizzando il doppio tracciante (97% dei casi) rispetto al solo colorante (95%) o al solo radioisotopo (84%). Anche con tale metodica combinata comunque la sensibilità rimane complessivamente bassa (70%) seppure notevolmente migliore nei tumori pT1 rispetto ai tumori pT2 (87,5% vs 50%). L'ostruzione neoplastica dei linfatici può contribuire all'incidenza di falsi negativi ed il fatto che tumori di maggiori dimensioni e profondità abbiano diverse direzioni di metastatizzazione linfatica con incremento della probabilità di falsi negativi è indicativo per gli Autori della necessità di riservare la biopsia del linfonodo sentinella agli *early cancer* di dimensioni contenute (20). Indipendentemente dal metodo utilizzato per identificare il linfonodo sentinella, esiste il problema della diagnosi intraoperatoria istologica della metastatizzazione linfonodale. Sebbene la *lymphatic basin dissection* riduca la probabilità di lasciarsi sfuggire qualche linfonodo sentinella, riducendo quindi la percentuale di falsi negativi rispetto al *picking* del solo linfonodo sentinella, quest'ultimo permette di ottenere i risultati dell'esame istologico intraoperatorio in tempi utili a differenza della *basin dissection* che richiede tempi prolungati per l'istologia di tutti i linfonodi prelevati (20, 21). L'applicazione dell'analisi immunoistochimica e delle tecniche di biologia molecolare (RT-PCR) nello studio del linfonodo sentinella permette di rilevare le micrometastasi e di migliorare l'accuratezza diagnostica della metodica; comunque nello studio di Park e coll. l'accuratezza diagnostica complessiva con l'analisi immunoistochimica non è risultata superiore a quella con la colorazione con ematosilina-eosina, in quanto con l'immunoistochimica le micrometastasi altrimenti misconosciute venivano rilevate non solo nei linfonodi sentinella ma anche nei non sentinella (21). In ogni modo queste tecniche sono costose e complicate per poter essere attualmente utilizzate routinariamente in sala operatoria.

Secondo una recente proposta anche le metastasi extranodali (EM), definite come la presen-

za di cellule neoplastiche nei tessuti molli, discontinua dalla lesione primitiva, o nei tessuti molli perinodali, distinta dal linfonodo, dovrebbe essere inclusa nella classificazione TNM in quanto è risultata un fattore prognostico indipendente, di fatto più simile alle metastasi peritoneali che non alle metastasi linfonodali, anche se, in ragione del relativamente lungo tempo di sopravvivenza dei pazienti con EM, queste ultime debbano essere considerate distintamente rispetto alla metastatizzazione peritoneale. Sebbene l'incidenza di EM risulti significativamente associata alla profondità d'invasione parietale, oltre che alla indifferenziazione neoplastica, alle metastasi linfonodali e, al coinvolgimento linfatico e vascolare, la possibile presenza di EM anche nei T1 implicherebbe, indipendentemente dalla possibilità di determinare lo stato linfonodale (N+/-) pre-e/o intraoperatoriamente, la necessità di garantire, nella chirurgia degli *early* come in quella degli *advanced*, un'adeguata clearance locoregionale. Comunque ai fini terapeutici c'è da considerare che, dato che la presenza anche di una sola EM risulta in un notevole decremento della sopravvivenza a lungo termine, la clearance "en bloc" del tessuto cellulo-adiposo realizzabile con la D2 risulta di fatto efficace solo in alcuni pazienti (22).

Relativamente ai benefici della linfadenectomie estese (D2) dobbiamo sottolineare che successive revisioni dello studio randomizzato olandese indicano che il *Maruyama index* (MI), inteso come somma della predizione di coinvolgimento neoplastico per ciascuna stazione linfonodale non resecata, ossia come probabilità percentuale di tumore non resecato, dimostra un maggiore impatto sulla sopravvivenza rispetto al livello di dissezione e che un basso MI si associa ad una migliore sopravvivenza a distanza, diversamente dalla linfadenectomia D2 di routine che non dimostrerebbe benefici in termini di sopravvivenza al di fuori del gruppo di pazienti N2+ dei quali per altro risulta ardua l'identificazione (23, 24). In tal modo viene ribadito il limite della determinazione pre/intraoperatoria dello stato linfonodale sulla scelta dell'estensione della linfadenectomia. Di fatto in Europa la D2 è ben lungi dall'essere considerata lo standard. Dalle meta-analisi di due studi randomizzati e di due studi non randomizzati in cui si confrontano D1 vs. D2 e dall'analisi di 11 studi a coorte condotti su un solo tipo di dissezione (D1 o D2), Mc Culloch e coll. concludono che manca l'evidenza di vantaggi della D2 in termini di sopravvivenza ove si eccettui un possibile beneficio, non statisticamente significativo, per i T3. In quest'ottica gli Autori indicano la D2 per pazienti in stadi II e III, da effettuare da parte di chirurghi che garantiscano esperienza di bassa mortalità operatoria, e puntualizzano l'associazione dell'eccessiva mortalità operatoria con la splenopancreatotomia, il basso *case volume* e la mancanza di training specialistico (25). Certamente la realizzazione della D2 in centri specializzati *high volume* evitando la spleno-pancreatotomia di routine risulta nella riduzione della morbidità operatoria (26) che si dimostra non significativamente differente dalla morbidità della D1 (27, 28). Del resto anche i più volte riportati effetti avversi della splenectomia sulla prognosi a lungo termine (29) hanno contribuito a limitare le indicazioni alla splenectomia ai pazienti con carcinomi prossimali avanzati, per i quali si attendono i risultati degli studi randomizzati in corso (30), oltreché ai casi di diffusione neoplastica alla milza o all'ilo splenico, favorendo le D2 *spleen-preserving* (26, 29). Lee e coll. hanno valutato che il periodo d'apprendimento per la D2 è di almeno 23 casi od 8 mesi e che nei *trial* clinici dovrebbe essere considerata la curva di apprendimento per una chirurgia qualificata in termini di *outcome* oncologico al fine di limitare i *bias* dovuti ai fattori chirurgo-correlati (31). Uno studio realizzato a Taiwan (32), raccogliendo critiche (33) e consensi (34), ha dimostrato vantaggi della D2 rispetto alla D1 nella sopravvivenza a distanza quando la dissezione venga eseguita da chirurghi esperti ed in centri specialistici al fine di ridurre al minimo la morbidità. Analizzando tumori avanzati (T2b-3 N2-3 M0) Schwartz e coll. ribadiscono i vantaggi della linfadenectomia estesa, dimostrando reali benefici di sopravvivenza in caso di numero totale di linfonodi esaminati superiore di 10 rispetto al numero dei linfonodi positivi, con sopravvivenze migliori in caso di un numero di linfonodi negativi > 15 per gli N2 e > 20 per gli N3. Gli Autori sottolineano come tali vantaggi non possano essere ascrivibili solo alla migrazione di stadio, che può giocare un ruolo nei tumori N2+ ma non nei casi N3+ in quanto non esiste una classificazione linfonodale più elevata in cui i pazienti potrebbero migrare incrementando il numero dei linfonodi esaminati (35). Questo studio limiterebbe dunque l'effetto della migrazione di stadio cui gli stessi autori giapponesi attribuiscono il miglioramento della sopravvivenza stadio-specifica in assenza di beneficio sulla sopravvivenza globale; si attendono comunque i risultati a lungo termine dello studio prospettico randomizzato che paragona la linfadenectomia D2 vs. D3 (JCOG9501) (36). Una recente analisi del Gruppo di Ricerca Italiano



(IRGGC) sulla frequenza di metastasi nelle diverse stazioni linfonodali in pazienti trattati con D2 o D3 conclude che la linfoadenectomia estesa è un intervento razionalmente valido ai fini di una resezione radicale (37). Lo stesso gruppo di ricerca indica come l'N-ratio, cioè il rapporto tra linfonodi metastatici e linfonodi esaminati, risulti un fattore prognostico indipendente, dimostri un potere di prognosi maggiore del numero dei linfonodi metastatici (N) e minimizzi l'effetto della migrazione di stadio delle linfoadenectomie estese rendendo più omogenea la stadiazione indipendentemente dal tipo di dissezione effettuato (D1 o D2) (38). Relativamente alle linfoadenectomie superestese (D3) un'analisi sui fattori di rischio per le metastasi paraaortiche, condotto sulla casistica dello studio prospettico randomizzato giapponese JCOG9501, indica che lo stadio linfonodale (N) macroscopico e le dimensioni neoplastiche  $\geq 5$  cm rappresentano fattori di rischio per le metastasi paraaortiche e che i linfatici lungo l'arteria gastrica sinistra sembrano essere la via più frequente verso i linfonodi paraaortici, concludendo che tali parametri possono essere utili nella predizione della metastatizzazione paraaortica (39). Relativamente alla prognosi chirurgica un recente studio multicentrico polacco, paragonando la linfoadenectomia D2 "standard" con la linfoadenectomia D2 estesa ai linfonodi paraaortici (D2+), non ha rilevato differenze significative in termini di morbilità e mortalità (40) in accordo con i risultati dell'analisi della morbilità e della mortalità dei pazienti dello studio randomizzato giapponese JCOG9501, che non ha evidenziato differenze tra i due gruppi nell'incidenza delle complicazioni maggiori quali le deiscenze anastomotiche, le fistole pancreatiche, gli ascessi addominali e la polmonite (41) e ha dimostrato che la pancreatemia ed il prolungato tempo operatorio sono importanti fattori di rischio per le complicazioni in generale, mentre l'obesità, la pancreatemia e l'età  $> 65$  anni sono predittori delle complicazioni maggiori (40, 42). Secondo lo studio randomizzato giapponese JCOG9501 il sovrappeso determina un aumento del rischio di complicazioni nei gastrectomizzati sia direttamente sia, in maniera indiretta, influenzando sui tempi operatori e sulle perdite ematiche. L'impatto del sovrappeso sulle complicazioni è più evidente nei pazienti trattati con D2 rispetto ai pazienti trattati con D3: nella D2 il sovrappeso risulta significativamente associato alla fistola pancreatica, agli ascessi addominali ed alle perdite ematiche mentre nella D3 il sovrappeso risulta significativamente associato alle perdite ematiche ed ai tempi operatori (43). In quest'ottica, nelle linfoadenectomie estese i pazienti giapponesi sembrerebbero poter essere favoriti per la costituzione fisica molto magra, sebbene gli ottimi risultati della tecnica giapponese della linfoadenectomia estesa non possano essere attribuiti alla magrezza dei pazienti ma debbano essere attribuiti piuttosto alla meticolosità della dissezione oltre che all'esistenza di centri di terapia e di team chirurgici specializzati (44). Per limitare l'incidenza di diarrea incontrollata e di disfunzioni sessuali senza compromettere l'*outcome* oncologico, la scuola giapponese propone, in caso di coinvolgimento nodale paraaortico limitato, la tecnica *nerve preserving* sottolineando che per la sua corretta indicazione, data l'impossibilità di una diagnosi preoperatoria, è necessaria la diagnosi intraoperatoria del numero di linfonodi paraaortici metastatici (45).

Non sono univoci i risultati della linfoadenectomia estesa nel trattamento del carcinoma gastrico nell'anziano. Otsuji e coll. riportano che la prognosi dei pazienti di età superiore ai 70 anni trattati con gastrectomia totale con estesa linfoadenectomia è paragonabile a quella dei pazienti più giovani, sebbene negli anziani risultino più frequenti le complicazioni polmonari (46); Gretschel e coll. dimostrano che i benefici prognostici della D2 possono aver minore influenza negli anziani nei quali, in ragione della limitata aspettativa di vita, le recidive sono meno frequenti e per i quali una chirurgia meno radicale può non influire negativamente sulla sopravvivenza (47).

Secondo Jwo e coll. in caso di carcinoma gastrico perforato avanzato con flogosi peritoneale lieve è giustificata una gastrectomia con linfoadenectomia in un unico tempo, mentre la chirurgia in due tempi, cioè la gastrectomia nel corso della laparotomia d'urgenza seguita dalla linfoadenectomia estesa (D2) in un secondo tempo, si rende necessaria nei casi di peritonite avanzata. In caso di perforazione di natura neoplastica non diagnosticata all'atto operatorio una chirurgia localmente limitata (D0) può considerarsi sufficiente per i tumori pT1 (48).

Concludiamo sottolineando come i risultati di due recenti trial prospettici randomizzati che paragonano alla sola chirurgia rispettivamente la radiochemioterapia adiuvante (INT-0116 trial) (49,50) e la chemioterapia neoadiuvante (MAGIC trial) (51) dimostrino vantaggi a lungo termine di queste multimodalità terapeutiche rispetto al solo trattamento chirurgico, sebbene non permettano di definire chiaramente i criteri di selezione dei pazienti da trattare né di determinare quale possa essere l'impatto sulla sopravvivenza a lungo termine dei trattamenti multimodali che

comprendano dissezioni chirurgiche “standardizzate” in base a livelli di linfadenectomia ben definiti (52-54).

Oggi sappiamo che la chemioterapia neoadiuvante e la radiochemioterapia adiuvante possono migliorare la prognosi a lungo termine ma non siamo in grado di definire uno standard di trattamento né di indicare se questi trattamenti integrati possano “compensare” una chirurgia non adeguata. È intuibile la complessità del problema qualora si consideri che una recente metanalisi ha messo in discussione i vantaggi a lungo termine della chemioterapia neoadiuvante (55).

*Dopo l'accettazione per la pubblicazione di questo editoriale sono stati resi noti i risultati del trial randomizzato JCOG9501\*, che ha concluso che la linfadenectomia paraaortica non migliora la sopravvivenza rispetto alla linfadenectomia D2 in pazienti con carcinoma gastrico curabile. Il vantaggio sulla sopravvivenza della linfadenectomia paraaortica versus la linfadenectomia D2 rilevato nel gruppo di pazienti con linfonodi negativi (NO) dovrà essere oggetto di ulteriori indagini.*

## Bibliografia

1. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Mochizuchi Y, Ohashi N, Yamamura Y et al. Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma: analysis of real time reverse transcriptase-polymerase chain reaction after 5 years of follow-up. *J Am Coll Surg* 2006;202:231-236.
2. Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric cancer* 2007;10:29-34.
3. Ribeiro U, Safatle-Ribeiro A-V, Zilberstein B, Mucerino D, Yagi OK, Caldas Bresciani C et al. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? *J Gastrointest Surg* 2006;10:170-177.
4. Gold JS, Jaques DP, Bentrem DJ, Shah MA, Tang LH, Brennan MF et al. Outcome of patients with known metastatic gastric cancer undergoing resection with therapeutic intent. *Ann Surg Oncol* 2007;14:365-372.
5. Rosenberg R, Nekarda H, Bauer P, Schenck U, Hoefler A, Siewert JR. Free peritoneal tumor cells are an independent prognostic factor in curatively resected stage IB gastric carcinoma. *Br J Surg* 2006; 93:325-331.
6. de Manzoni G, Verlato G, Di Leo A, Tomezzoli A, Pedrazzani C, Pasini F et al. Peritoneal cytology does not increase the prognostic information provided by TNM in gastric cancer. *World J Surg* 2006;30:579-584.
7. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP) : postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006; 30: 2033-2040.
8. Gretschel S, Siegel R, Estévez – Schwarz L, Hunerbein M, Schneider U, Schlag PM. Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2006;93:1530-1535.
9. Yonemura Y, Bandou E, Kanamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32 :602-606.
10. Rosenberg R. Authors' replay: Free peritoneal tumour cells are an independent prognostic factor in curatively resected stage IB gastric carcinoma . *Br J Surg* 2006;93:1305.
11. Nitti D, Marchet A, Mammano E, Ambrosi A, Belluco C, Mencarelli R et al. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer . *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:875-881.
12. Degiuli M, Calvo F. Survival of early gastric cancer in a specialized European center. Which lymphadenectomy is necessary? *World J Surg* 2006;30:2193-2203.
13. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, Pedrazzani C, Corso G, Vindigni C et al. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol* 2006;94:275-280.
14. Lo S-S, Wu C-W, Chen J-H, Li A F-Y, Hsieh M-C, Shen K-H et al. Surgical results of early gastric cancer and proposing a treatment strategy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:340-347.
15. Park S-S, Park J-M, Kim J-H, Kim W-B, Lee J, Kim S-J et al. Prognostic factors for patients with node-negative gastric cancer: can extended lymph node dissection have a survival benefit? *J Surg Oncol* 2006;94:16-20.
16. Tatsumi Y, Tanigawa N, Nishimura H, Nomura E, Mabuchi H, Matsuki M et al. Preoperative diagnosis of lymph node metastases in gastric cancer by magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10. *Gastric cancer* 2006;9:120-128.
17. Lipham JC, DeMeester TR. Preoperative diagnosis of lymph node metastasis: a dream? *Gastric cancer* 2006;9:70-71.

\* Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A et al. (JCOG). D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 453-462.

18. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? *Langenbeck's Arch Surg* 1999;384:149-157.
19. Ichikura T, Chochi K, Sugawara H, Yaguchi Y, Sakamoto N, Takahata R et al. Individualized surgery for early gastric cancer guided by sentinel node biopsy. *Surgery* 2006;139:501-507.
20. Lee JH, Ryo KW, Kim CG, Kim SK, Lee JS, Kook M-C et al. Sentinel node biopsy using dye and isotope double tracers in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1168-1174.
21. Park DJ, Lee H-J, Lee HS, Kim WH, Kim H-H, Lee KU. Sentinel node biopsy for cT1 and cT2 gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:48-54.
22. Etoh T, Sasako M, Ishikawa K, Katai H, Sano T, Shimoda T. Extranodal metastasis is an indicator of poor prognosis in patients with gastric carcinoma. *Br J Surg* 2006;93:369-373.
23. Peeters KCMJ, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJH. Low Maruyama index surgery for gastric cancer: blinded reanalysis of the Dutch D1-D2 trial. *World J Surg* 2005;29:1576-1584.
24. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg EK, Songun I et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: Who may benefit? final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077.
25. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 2005; 92: 5-13.
26. Biffi R, Chiappa A, Luca F, Pozzi S, Lo Faso F, Cenciarelli S et al. Extended lymph node dissection without routine spleno-pancreatectomy for treatment of gastric cancer: low morbidity and mortality rates in a single center series of 250 patients. *J Surg Oncol* 2006; 93:394-400.
27. Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Ribecchi F, Minaccia M. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:303-308.
28. Mack LA. D1 versus D2 lymphadenectomy and volume versus training: ongoing debate in gastric cancer surgery. *J Surg Oncol* 2006;93:345-346.
29. Fatouros M, Roukos DH, Arampatzis I, Hottentrott C, Encke A, Kappas AM. Impact of spleen preservation in patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2005;25:3023-3030.
30. Sano T, Yamamoto S, Sasako M. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0110-ME. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:363-364.
31. Lee JH, Ryo KW, Lee JH, Park SR, Kim CG, Kook MC et al. Learning curve for total gastrectomy with D2 lymph node dissection: cumulative sum analysis for qualified surgery. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1175-1181.
32. Wu C-W, Hsiung CA, Lo S-S, Hsieh M-C, Chen J-H, Li A F-Y et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309-315.
33. Roggin KK, Posner MC. D3 or not D3... that is not the question. *Lancet Oncol* 2006;7:279-280.
34. Pramesh CS, Kulkarni NN, Mistry RC, Badwe RA. Lymphadenectomy in cancer: time for a paradigm shift? *Lancet Oncol* 2006;7:450-451.
35. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14:317-328.
36. Yoshikawa T, Sasako M, Sano T, Nashimoto A, Kurita A, Tsujinaka T et al. Stage migration caused by D2 dissection with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from results of a prospective randomized controlled trial. *Br J Surg* 2006;93:1526-1529.
37. Di Leo A, Marrelli D, Roviello F, Bernini M, Minicozzi A, Giacomuzzi S et al. Lymph node involvement in gastric cancer for different tumor sites and T stage: Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC) experience. *J Gastrointest Surg* 2007 Jun 19; [epub ahead of print].
38. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, de Manzoni G, Di Leo A, Marrelli D et al. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicentric series. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:159-165.
39. Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, Honda I, Bandou E, Kawamura T. Metastasis in para-aortic lymph nodes in patients with advanced gastric cancer, treated with extended lymphadenectomy. *Hepatogastroenterology* 2007;54:634-638.
40. Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, Sierzega M, Szczepanik A. Standard versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg* 2007;193:10-15.
41. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy- Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22: 2767-2773.
42. Kodera Y, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Nashimoto A, Kurita A. Identification of risk factors for the development of complications following extended and superextended lymphadenectomies for gastric cancer. *Br J Surg* 2005;92: 1103-1109.
43. Tsujinaka T, Sasako M, Yamamoto S, Sano T, Kurokawa Y, Nashimoto A et al. Influence of overweight on surgical

- complications for gastric cancer: results from a randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic D3 lymphadenectomy (JCOG9501).
44. Portanova Ramirez M. The myth of thin patients as explanation for the excellent results of the Japanese technique in the surgical treatment of gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:64.
  45. Nomura M, Kunisaki C, Akiyama H, Matsuda G, Otsuka Y, Ono H. Surgical outcome of para-aortic lymph node dissection preserving neural tissue based on anatomical evaluations. *J Gastrointest Surg* 2005;9:781-788.
  46. Otsuji E, Fujiyama J, Takagi T, Ito T, Kuriu Y, Toma A et al. Results of total gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 2005;91:232-236.
  47. Gretschel S, Estévez-Schwarz L, Hunerbein M, Schneider U, Schlag PM. Gastric cancer surgery in elderly patients. *World J Surg* 2006;30:1468-1474.
  48. Jwo S-C, Chien R-N, Chao T-C, Chen H-Y, Lin C-Y. Clinicopathological features, surgical management, and disease outcome of perforated gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:219-225.
  49. Mac Donald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
  50. MacDonald JS. Role of postoperative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005;90:166-170.
  51. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
  52. Fatouros M, Ziogas D. Controversy in the treatment of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* (2008) DOI: 10.1245/s10434-007-9764-2.
  53. Coit D. Adjuvant therapy for gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2007;205(4s): s54-s58.
  54. Coburn NG, Govindarajan A, Law CH, Guller U, Kiss A, Ringash J et al. Stage specific effect of adjuvant therapy following gastric resection: a population based analysis of 4041 patients. *Ann Surg Oncol* 2007 Nov 17[epub ahead of print].
  55. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Withdrawn: Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4): CD005047.
-