

## Chirurgia per carcinoma gastrico in area ad elevata incidenza: studio retrospettivo

G. MURA<sup>1</sup>, G. ATTOLINI<sup>1</sup>, K. SCHURFELD<sup>2</sup>, F. TAUCERI<sup>3</sup>, F. RENZI<sup>1</sup>, S. TADDEUCCI<sup>1</sup>, D. MINISCI<sup>1</sup>, G. CANGIONI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UO Chirurgia Generale – Ospedale del Valdarno - AUSL 8 Arezzo (Italy)

<sup>2</sup> Anatomia Patologica – Ospedale del Valdarno - AUSL 8 Arezzo (Italy)

<sup>3</sup> UO Chirurgia e Terapie Oncologiche Avanzate - Ospedale "Morgagni-Pierantoni" - AUSL Forlì (Italy)

**RIASSUNTO:** Chirurgia per carcinoma gastrico in area ad elevata incidenza: studio retrospettivo.

G. MURA, G. ATTOLINI, K. SCHURFELD, F. TAUCERI, F. RENZI, S. TADDEUCCI, D. MINISCI, G. CANGIONI

**Obiettivo:** Il Cancro Gastrico (CG) rimane tra le neoplasie più diffuse a livello mondiale. Nella Toscana orientale, le aree vicine alle montagne sono ad alto rischio di CG, con incidenza e mortalità significativamente più elevata del resto d'Italia e dell'Europa Occidentale. Si riporta l'esperienza in chirurgia per CG in un ospedale di piccole dimensioni ma situato in zona ad elevata incidenza.

**Pazienti e metodi:** Dal 2000 al 2008 è stata fatta diagnosi di CG in 206 pazienti (età media 74.3 anni); il 35% non è stato operato perché già in fase metastatica. Sono stati analizzati la chirurgia, le caratteristiche clinico-patologiche della popolazione con studio della sopravvivenza attuariale (Kaplan-Meier) complessiva e divisa per sottopopolazioni in base allo status linfonodale, al T, alla ratio linfonodale, alle caratteristiche istologiche. È stata eseguita analisi uni-variata (log rank) e multivariata (regressione di Cox).

**Risultati:** Nel 78.8% dei casi è stata possibile una chirurgia radicale. Il numero medio di linfonodi asportati è stato 31.8, soltanto nell'11% dei casi sono stati asportati meno di 15 linfonodi. La sopravvivenza mediana è stata di 51.2 mesi per la chirurgia radicale, vs 4.2 della chirurgia palliativa e 5.5 dei pazienti non operati. Lo status linfonodale, la N ratio, lo status T, il tipo istologico di Lauren, lo stadio UICC sono risultati tutti correlati alla sopravvivenza all'analisi univariata; i primi tre anche all'analisi multivariata confermandosi fattori prognostici indipendenti.

**Conclusioni:** È auspicabile uno screening endoscopico nelle zone ad elevata incidenza, allo ridurre la diagnosi di CG in fase avanzata. In tale stadio alla chirurgia è auspicabile venga affiancato un trattamento multimodale con chemioterapia neoadiuvante ed eventuali trattamenti loco-regionali peritoneali.

**PAROLE CHIAVE:** cancro gastrico, chirurgia, sopravvivenza, chemioterapia neo-adiuvante.

**SUMMARY:** Surgery for gastric cancer in high-risk area: retrospective study.

G. MURA, G. ATTOLINI, K. SCHURFELD, F. TAUCERI, F. RENZI, S. TADDEUCCI, D. MINISCI, G. CANGIONI

**Background and aims:** Gastric cancer (GC) remains one of most worldwide frequent cancers. In Eastern Tuscany (Italy), the areas close to mountains are high-risk areas, with GC incidence and mortality significantly higher than in rest of Italy and Western European Countries. The experience in gastric surgery from a little-sized hospital located in high-risk area is reported.

**Methods:** From 2000 to 2008, 206 patients (mean age 74.3 yrs) were diagnosed for GC. 35% of them were already in far-advanced and metastatic stage and not operated on. Surgery, post-operative mortality and morbidity, clinico-pathologic features and actuarial cumulative survival (Kaplan-Meier) were retrospectively analyzed; uni- (log rank) and multi-variata analysis (Cox's regression) were performed.

**Results:** In 78.8% of patients submitted to operation, radical surgery was achieved. The mean excised nodes were 31.8; only in 11% of cases less than 15 nodes were excised. Median overall survival (OS) was 51.2 mos for radical surgery vs 4.2 of palliative surgery and 5.5 of no surgery. The lympho-nodal status, the T-status, the N ratio, histology according Lauren's, UICC stage were all correlated with survival at univariate analysis. N ratio, N status and T status were independent prognostic factors also at Cox's multivariate analysis.

**Conclusion:** Endoscopic screening is desirable in high-risk areas for GC. In the treatment of gastric cancer, radical surgery plays a lead role, but the recurrence rate is high even after curative surgery combined with extended nodal dissection. Multimodal treatments should be considered in the treatment of these patients.

**KEY WORDS:** gastric cancer, surgery, survival, chemotherapy neo-adjutant.

### Obiettivo

Nonostante una tendenza alla sua diminuzione negli ultimi 60 anni, il cancro gastrico (CG) resta nel mondo una delle neoplasie più frequenti, con 934.00 nuovi casi/anno, e rappresenta la seconda causa di morte per cancro. In Italia i tassi di incidenza e di morta-

Corrispondenza Autore:  
Dott. Gianni Mura  
Via Cimabue, 19 - 52100 Arezzo (Italy)  
E-mail: gianmura@gmail.com

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

lità sono complessivamente leggermente superiori che negli altri Paesi occidentali e dell'Europa meridionale: 18.000 nuovi casi/anno, quarta causa di morte per cancro (1, 2). Vi è però una notevole disparità tra le varie regioni geografiche. La maggiore incidenza si rileva in alcune regioni settentrionali e centrali. La Toscana presenta al suo interno zone ad alto rischio contrapposte ad altre a basso rischio. Le zone vicine ai monti (province di Arezzo, Siena, Firenze eccetto il capoluogo) presentano – in analogia alle province romagnole di Forlì, Rimini e Ravenna situate sul versante settentrionale delle stesse montagne – un'incidenza per cancro gastrico di 28-45 casi/anno/100.000 abitanti, contrapposta ai 6-9 casi/anno/100.000 delle province toscane a basso rischio (3). La mortalità per CG è scesa, nelle aree toscane ad alto rischio, da 61.4 per 100.000 nel 1971-1974 a 19.8 nel 2000-2004; nelle aree a basso rischio da 34.9 nel 1971-74 a 9.8 nel 2000-2004.

La scarsa sopravvivenza per carcinoma gastrico nei Paesi occidentali è legata al fatto che esso si presenta spesso già in fase localmente avanzata o metastatica. La sopravvivenza a 5 anni è correlata allo stadio pTNM, con lo stadio linfonodale come principale fattore prognostico. La chirurgia rappresenta il principale presidio terapeutico per questa neoplasia, con finalità spesso curative (4).

Nelle ultime decadi si è assistito ad una promettente tendenza al miglioramento della sopravvivenza dopo chirurgia; questo dato è da porre in relazione con la maggiore diffusione anche in Occidente della linfadenectomia estesa, associata alla chirurgia resettiva. Il tasso di recidiva in questi pazienti, è comunque elevato e per tale motivo si sono sviluppate strategie per ridurre le recidive e migliorare la sopravvivenza (5, 6).

Riportiamo l'esperienza di chirurgia del CG nel periodo 2000-2008 presso l'ospedale zonale di Montevarchi (Ar), che raccoglie un bacino d'utenza di circa 90.000 abitanti del Valdarno aretino, situato all'interno della provincia di Arezzo (330.000 abitanti), zona ad alto rischio per CG.

## Pazienti e metodi

È stata analizzata retrospettivamente la casistica di ricoveri per cancro gastrico dal 2000 al 2008 presso le UO di Chirurgia dell'Ospedale "Santa Maria alla Gruccia" del Valdarno, USL8 Arezzo; la diagnosi endoscopica con conferma istologica è stato il requisito di partenza. Su un totale di 206 pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico, in 10 casi non è stato possibile raccogliere dati anamnestici od anatomo-patologici sufficienti e per tale motivo sono stati esclusi dall'analisi dei risultati. Per i 196 pazienti con dati utilizzabili (maschi 114, femmine 82, età media 73.4, range 46.3-88.6) è

stata catalogata la sede anatomica della neoplasia (terzo superiore, medio, inferiore o linite, moncone), l'aspetto macroscopico secondo i criteri di Bormann, l'eventuale intervento chirurgico ed il tipo di intervento, se chirurgia radicale o palliativa; sull'esame istologico dei pezzi operatori sono stati riportati il tipo istologico secondo la classificazione di Lauren, il pTNM, il grading, lo stadio UICC, il numero di linfonodi asportati e la ratio linfonodi metastatici/asportati; inoltre l'infiltrazione linfatica, vasale e peri-neurale. La popolazione è stata suddivisa in quattro classi in base alla ratio linfonodale: N ratio 0 (ratio 0%), N ratio 1 (1-9%), N ratio 2 (10-25%), N ratio 3 (ratio >25%) (7). Sono state registrate la morbilità maggiore e mortalità post-operatorie; nel follow-up, oltre alla data dell'eventuale decesso e relativa causa, quando possibile sono state riportate la data e la sede dell'eventuale recidiva o ripetizione a distanza.

Lo studio della sopravvivenza è stato condotto mediante l'analisi attuariale sec. Kaplan-Meier. In particolare è stata calcolata la overall survival (OS) dell'intera popolazione, quella dei pazienti sottoposti a chirurgia e dei pazienti non operati. I pazienti sottoposti a chirurgia sono stati poi suddivisi in base al tipo di chirurgia (radicale/palliativa), allo stadio TNM, allo stadio UICC. L'età dei pazienti, il tipo istologico, lo stadio, la ratio linfonodale, le caratteristiche di invasività sono stati sottoposti ad analisi univariata (log rank) e multivariata (modello della regressione di Cox) al fine di valutarne l'impatto prognostico sulla popolazione in esame.

## Risultati

Su 196 pazienti con dati utilizzabili, 127 (64.8%) sono stati operati; 69 (35.2%) non sono stati operati o perché già in fase metastatica o per le scadenti condizioni generali/età molto avanzata.

Nel 55.7% dei pazienti operati è stata eseguita una gastrectomia totale, sub-totale nel 29.6%, nel restante 9.6% laparotomia esplorative e/o GEA/digiunostomie. Una parte degli interventi resettivi (10 casi) è stata eseguita "ab initio" con finalità palliative. Complessivamente è stato possibile classificare come radicali il 78.8% delle operazioni e come palliative il 20.2%. In 33 casi sono state eseguite resezioni associate di uno o più organi.

Il 63.2% degli adenocarcinomi è risultato del tipo intestinale sec. Lauren, il 23.2% del tipo diffuso ed il 12.6% di tipo misto. La sede anatomica del tumore principale è stata più frequentemente il terzo inferiore dello stomaco (35.9%), poi 28.2% e 26.3% rispettivamente nel terzo medio ed in quello superiore; i carcinomi del moncone hanno rappresentato il 5.1% della po-

TABELLA 1 - 196 PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CG PERIODO 2000-2008.

Maschi	114	58,2%
Femmine	82	41,8%
Età media	73.4	range 46.3-88.6

SEDE NEOPLASIA	
Superiore	26,3%
Medio	28,2%
Inferiore	35,9%
Linite	2,6%
Moncone	5,1%

NON OPERATI	69	35,2%
OPERATI	127	64,8%
Tipo intervento		
Gastrectomia totale radicale	66	52,0%
Gastrectomia sub-totale radicale	34	26,8%
Gastrectomia palliativa	10	7,8%
Esplorativa o palliazione	17	13,4%
Totale	127	100,0%

TABELLA 2 - CARATTERISTICHE ANATOMO-PATOLOGICHE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHIRURGIA RESETTIVA.

ISTOTIPO SECONDO LAUREN		GRADING	
INTESTINALE	63,2%	G1	27,7%
DIFFUSO	23,2%	G2	40,4%
MISTO	12,6%	G3	40,4%
		G4	24,5%

pT		pN		
T1	5,4%	N0	25,8%	} N+ 74,2%
T2	34,4%	N1	26,9%	
T3	53,8%	N2	24,7%	
T4	6,5%	N3	22,6%	

STADIO UICC 2002						
IA	3,6%	} 12,7%	INVASIONE LINFATICA	INVASIONE VASCOLARE		
IB	9,1%		L0	22,2%	V0	42,2%
II	18,2%	} 26,3%	L1	77,8%	V1	33,3%
IIIA	12,7%		INVASIONE PERINEURALE		V2	24,4%
IIIB	13,6%		ASSENTE	38,9%		
IV	40,0%		PRESENTE	61,1%		

polazione, le linite il 2.6%. Il numero medio dei linfonodi asportati è stato 31.9 (range 1-80). Soltanto nell'11% dei casi sono stati rimossi meno di 15 linfonodi. I pazienti con metastasi linfonodali (N+) sono stati il 74.2%, divisi in 26.9% N1, 24.7% N2 e 22.6% N3. All'interno dei pazienti N+, il numero medio di LN metastatici è stato 13 (range 1-75). La ratio linfonodale media è stata 27.5% complessivamente, 37.1% negli N+. È stata riscontrata invasione linfatica nel 77.8%, invasione

microvasale nel 57.7%, invasione perineurale nel 61.1%. Le Tabelle 1 e 2 riportano le caratteristiche clinico-patologiche della popolazione in esame.

La mortalità post-operatoria complessiva (compresa la chirurgia palliativa od esplorativa) è stata del 7%, del 6.6% considerando solo la chirurgia radicale. Tali pazienti sono stati esclusi durante il calcolo della curva di sopravvivenza.

I pazienti non sottoposti a chirurgia hanno presen-

TABELLA 3 - SOPRAVVIVENZA COMPLESSIVA (KAPLAN-MEIER).

	Media (mesi)	ES	Mediana (mesi)	ES	2 anni	5 anni
Non operati	5.5	0.9	2.4	0.6	1%	0%
Chirurgia radicale	51.6	5.2	41.0	9.8	58%	37%
Chirurgia palliativa	4.2	1.1	2.1	0.5	0%	0%

TABELLA 4 - SOPRAVVIVENZA (KAPLAN-MEIER) DOPO CHIRURGIA RADICALE.

		Media (mesi)	ES	Mediana (mesi)	ES
pN	N0	92	7.2	NR	-
	N1	48.5	9.3	41.0	16.0
	N2	29.2	4.9	25.5	9.3
	N3	19.5	5.0	11.1	3.4
Log Rank 25.5 p<0.00001					
pT	T1	100% vivi	-	NR	-
	T2	65.2	8.4	72.6	30.4
	T3	36.6	6.5	21.6	7.5
	T4	7.2	1.7	7.0	2.5
Log Rank 38.1 p<0.00001					
Istotipo sec. Lauren	Intestinale	57.9	6.4	53.5	13.7
	Diffuso	48.9	11.9	41.0	22.5
	Misto	20.9	8.2	11.9	3.5
Log Rank 10.6 p=0.005					
Stadio UICC	IA	100% vivi	-	NR	-
	IB	46.5	4.4	NR	-
	II	68.3	10.6	72.6	-
	IIIA	56.4	12.2	53.5	21.3
	IIIB	24.8	6.0	13.2	8.5
	IV	17.9	4.1	9.2	3.5
Log Rank 35.6 p<0.00001					
Ratio linfonodale	N ratio 0	92.2	7.2	NR	-
	N ratio 1	60.5	19.0	41.0	20.9
	N ratio 2	40.1	8.1	28.3	14.1
	N ratio 3	23.4	4.0	12.6	1.7
Log Rank 24.8 p<0.00001					

tato sopravvivenza media (Kaplan-Meier  $\pm$  Errore Standard, ES) di 5.5 mesi e mediana di 2.4 ( $\pm$  ES). La OS per i pazienti sottoposti a qualsiasi tipo di chirurgia è stata in media 29.2 mesi (ES 4.6) e mediana 21.8 (6.2). Confrontando la sopravvivenza dopo chirurgia radicale vs palliativa, sono stati raggiunti 51.6 mesi di media e 41.0 di mediana vs 4.2 e 2.1. La percentuale di sopravvivenza dopo chirurgia radicale è stata 58% a 2 anni e 37% a 5 anni (Tab. 3). La Figura 1 mostra le curve dopo chirurgia radicale vs palliativa e vs non operati. Le due ultime curve sono praticamente sovrapposte.

La Tabella 4 riassume i dati di sopravvivenza dopo chirurgia radicale in base a vari fattori. Il tipo intestinale sec. Lauren ha presentato una migliore sopravvivenza rispetto ai tipi diffuso e misto: media 57.9 mesi, mediana 53.5 vs 48.9 e 41.00 (tipo diffuso) e 20.9 e 11.9 (tipo misto), con Log Rank di 10.57 e  $p = 0.005$ .

Sia lo stadio linfonodale che l'infiltrazione parietale si sono dimostrati influenzare in maniera significativa la prognosi ( $p < 0.00001$ ). I pazienti con early gastric cancer (pT1) sono tutti in vita, con mediana evidentemente non raggiunta; la mediana per i pazienti T2 è stata di

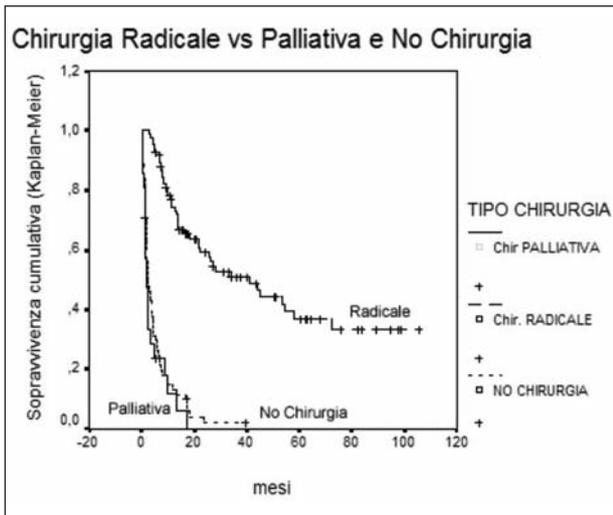


Fig. 1 - Sopravvivenza dopo chirurgia radicale vs chirurgia palliativa e non operati; le due ultime curve sono praticamente sovrapposte.

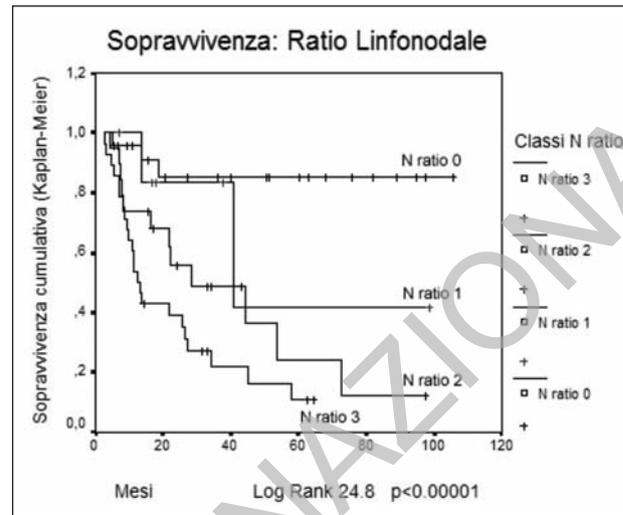


Fig. 3 - Chirurgia radicale: sopravvivenza per classe di ratio linfonodale.

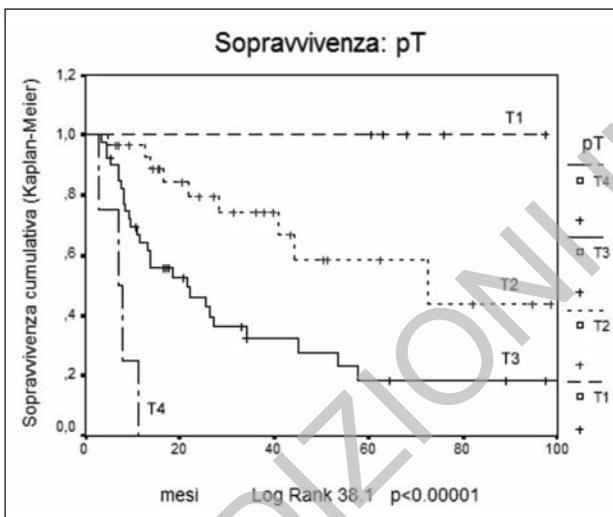


Fig. 2 - Chirurgia radicale: sopravvivenza per stadio pT.

72.6 mesi vs 21.6 e 7.0 dei T3 e T4 (Log rank 38.1). La Figura 2 mostra le curve sec. Kaplan-Meier divise per stadio pT. I pazienti senza metastasi linfonodali non hanno raggiunto la mediana (92 mesi di media), vs 41.0, 25.5 ed 11.1 dei pazienti N1, N2 ed N3, con Log Rank 25.5. La sopravvivenza è stata significativamente diversa (log rank 24.77,  $p<0.00001$ ) tra le classi di N-ratio: mediana non raggiunta per N ratio 0, 41.1 mesi per N ratio 1, 28.3 per N ratio 3, 12.6 N ratio (Fig. 3).

All'analisi multivariata (modello della regressione di Cox) lo stadio linfonodale pN, la ratio linfonodale ed il pT si sono dimostrati fattori prognostici indipendenti. Il tipo istologico sec. Lauren, il grading, l'età ed il sesso non hanno raggiunto significatività statistica.

## Discussione

L'analisi retrospettiva della nostra pur modesta casistica ci permette alcune riflessioni epidemiologiche. Un primo dato – confrontato con la letteratura e con vari Centri di riferimento per la cura del carcinoma gastrico – è fornito dall'elevata percentuale di pazienti (35.2%) giudicati come non più operabili dopo la prima diagnosi e stadiazione. La percentuale di EGC è inoltre modesta: il 5.4% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale, soltanto il 2.8% dell'intera popolazione. La grande maggioranza dei pazienti è giunto alla nostra osservazione in uno stadio localmente avanzato o metastatico (8). Nonostante che la nostra area geografica sia ad elevato rischio per l'insorgenza del carcinoma gastrico, è mancata evidentemente la capacità di eseguire diagnosi precoce.

La sede prevalente della neoplasia continua ad essere il terzo inferiore (35.9%), ma con percentuale inferiore al passato. Infatti anche all'interno della nostra limitata casistica viene confermata la tendenza più generale alla "prossimalizzazione" del CG presente nelle popolazioni dei Paesi Occidentali: l'aumento cioè di incidenza dei tumori dell'esofago distale, del cardias e del terzo superiore dello stomaco, con diminuzione di quelli localizzati nei terzi gastrici medio-distale (9).

La sopravvivenza ottenuta dopo chirurgia radicale è in linea con quella riportata da altri Autori, e risente comunque dell'elevata percentuale di pazienti in stadio avanzato (4). I nostri dati dopo stratificazione della popolazione confermano quanto riportato da studi più ampi sull'importanza prognostica del fattore T e del fattore linfonodale; il ricorso alla ratio linfonodale – come suggerito da più Autori – ha permesso di utiliz-

zare ai fini prognostici anche le linfadenectomie con un numero di linfonodi asportati inferiore a 15. Una ulteriore considerazione è sulla linfadenectomia. A dispetto del fatto che i chirurghi operatori sono stati numerosi (dieci), con n. casi/operatore in 4 casi <5, la percentuale di linfadenectomie con almeno 15 LN è stata dell'89% ed il numero medio complessivo di linfonodi asportati 31.9. Sono valori di livello medio-alto nella qualità della chirurgia per CG (10).

L'atteggiamento nei confronti degli stadi localmente avanzati del CG ti sta modificando negli ultimi anni. Sono ormai evidenti i limiti della chirurgia in senso curativo nel 40% di tali pazienti. Un approccio multi-modale appare sempre più auspicabile (4, 5). Nel cancro gastrico l'utilizzo della chemioterapia adiuvante da sola è risultata deludente, e non è possibile attualmente considerarla uno standard terapeutico (11). La chemioterapia preoperatoria neoadiuvante (CNA) ha lo scopo di ottenere il "down-sizing" ed il "down-staging" del tumore, aumentando il tasso di resezioni curative (R0). I risultati incoraggianti di trials randomizzati che dimostrano vantaggi in sopravvivenza ed aumento di reseccabilità spingono in questa direzione (12, 13). Sono in corso od in partenza alcuni trials che sfruttano nuovi schemi farmacologici (14). È inoltre di fondamentale importanza identificare precocemente i pazienti "responders" al trattamento chemioterapico (15, 16). Il ricorso per questo alla FDG-PET, proposto da molti Autori, è in fase di validazione (17-19).

La citologia su washing peritoneale intraoperatorio è stata eseguita, all'interno della nostra esperienza, in maniera saltuaria. Questo fatto ha sicuramente comportato una sotto-stadiazione della popolazione. La recidiva peritoneale è l'evento più frequente e prognosticamente infausto nei pazienti con CG che infiltra la sierosa. Nell'adenocarcinoma gastrico infatti è presente citologia peritoneale positiva legata alla profondità di invasione della parete ed è correlata con la recidiva peritoneale (20,21). Anche l'infiltrazione della sierosa è correlata con l'insorgenza di recidive peritoneali, significativamente per l'istotipo diffuso sec. Lauren (22). L'introduzione delle tecniche di ricerca cellulare basate sulla Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) con primers per l'Antigene Carcino-Embrionale (CEA) e la Citocheratina-20 (CK-20), maggiormente sensibili, permette di evidenziare la presenza di cellule maligne in peritoneo nel 50-60% dei casi di pazienti con carcinoma gastrico sierosizzato ma con negatività della citologia tradizionale. Tale positività è significativamente correlata alla mortalità ed al tasso di recidiva peritoneale (23, 24). In attesa di una maggiore diffusione ed applicabilità clinica di tali tecniche diagnostiche, è possibile comunque trarne alcune considerazioni. Questi dati infatti confermano quanto ipotizzato dalla esperienza clinica sulle recidive peritoneali anche dopo chirurgia radicale R0, cioè

l'esistenza di cellule tumorali libere in peritoneo. Tali pazienti sono potenziali candidati ad ulteriori trattamenti adiuvanti od intraperitoneali chemio-ipertermici (HIPEC). La HIPEC presenta i vantaggi di agire sulle cellule neoplastiche libere o sui micronoduli peritoneali, a concentrazioni elevate, sfruttando l'effetto di potenziamento dei farmaci chemoterapici associati all'ipertermia. Sono numerosi gli studi che dimostrano un miglioramento della sopravvivenza in seguito all'utilizzo della HIPEC in regime adiuvante in corso di chirurgia per cancro gastrico; i dati sono avvalorati da studi randomizzati che hanno confermato nel braccio sottoposto a chirurgia e HIPEC una minore percentuale di recidive peritoneali ed un incremento della sopravvivenza rispetto alla chirurgia da sola od associata a chemioterapia intraperitoneale in normotermia (25, 26). Yan TD ha sottoposto a metanalisi dieci trials randomizzati giudicati di buona qualità su tredici presi in esame. Un significativo miglioramento della sopravvivenza è associato all'HIPEC sia da sola (hazard ratio (HR) = 0.60; 95% CI = 0.43 a 0.83; p=0.002) che associata a chemioterapia intraperitoneale precoce (EPIC) (HR = 0.45; 95% CI = 0.29 a 0.67; p=0.002). Gli Autori concludono che il trattamento chemio-ipertermico intraperitoneale migliora significativamente la sopravvivenza nei tumori gastrici reseccabili chirurgicamente (27).

## Conclusioni

Anche in una zona ad alto rischio per CG, la prima diagnosi è stata eseguita in una elevata percentuale dei casi con neoplasia in fase avanzata od inoperabile. Dovrà essere valutata, a nostro avviso, la fattibilità di un progetto di screening endoscopico con relativo bilancio costi/benefici. La qualità della terapia chirurgica praticata in un ospedale di piccole dimensioni ma collocato all'interno di una zona ad elevata incidenza è risultata medio-alta, a conferma dell'importanza dell'esperienza patologia-specifica maturata nel corso dei decenni. Risultano oltremodo evidenti, però, i limiti della chirurgia da sola nell'affrontare il CG in fase avanzata. È auspicabile, in linea con quanto sta maturando in ambito di letteratura internazionale, il ricorso quando possibile e sempre all'interno di studi clinici controllati, ad un approccio multi-modale mediante chemio-terapia neoadiuvante. L'HIPEC, in casi selezionati, può trovare un suo spazio al fine di ridurre l'incidenza di recidive peritoneali.

## Bibliografia

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.

2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
3. Gorini G, Giovannetti L, Masala G, Chellini E, Martini A, Mallone A et al. Gastric cancer mortality trends in Tuscany, Italy, 1971-2004. *Tumori* 2008;94:787-92.
4. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005;241:27-39.
5. Siewert JR, Stein HJ, Von Rahden BA. Multimodal treatment of gastrointestinal tract tumors: consequences for surgery. *World J Surg* 2005;29:940-8.
6. Van Cutsem E, Dicato M, Arber N, Benson A, Cunningham D, Diaz-Rubio E et al. The neo-adjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric adenocarcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Ann Oncol* 2006;17: S13-8.
7. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007;245:543-52.
8. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:450-64.
9. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
10. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, de Manzoni G, Di Leo A, Marrelli D, Roviello F et al. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. *J Surg Oncol* 2008;97:132-5.
11. Samalin E, Ychou M. Neoadjuvant treatment in upper gastrointestinal adenocarcinomas: new paradigms from old concepts? *Curr Opin Oncol* 2007;19:384-9.
12. 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.
13. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4510.
14. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46
15. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biological predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003;237:828-35.
16. Scartozzi M, Galizia E, Freddari F, Berardi R, Cellierino R, Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2004;30:451-9.
17. Mura G, Tauceri F, Moretti M, Cavaliere D, Grassi C, Passardi A, et al. Approccio multimodale al cancro gastrico avanzato: chemioterapia neo-adiuvante modulata sulla Fdg-PET, chirurgia radicale ed HIPEC. *Min Chir* 2008;63:S330-4.
18. Lordick F, Ruers T, Aust DE, Collette L, Downey RJ, Hajjam ME et al. European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gastrointestinal Group: Workshop on the role of metabolic imaging in the neoadjuvant treatment of gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:1807-19.
19. Ott K, Herrmann K, Lordick F, Wieder H, Weber WA, Becker K et al. Early metabolic response evaluation by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows in vivo testing of chemosensitivity in gastric cancer: long-term results of a prospective study. *Clin Cancer Res* 2008;14:2012-8.
20. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999;178:256-62.
21. Ribeiro U Jr, Gama-Rodrigues JJ, Safatle-Ribeiro AV, Bitelman B, Ibrahim RE, Ferreira MB, et al. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *J Gastrointestinal Surg* 1998;2:244-9.
22. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003;90:1113-19.
23. Fujiwara Y, Doki Y, Taniguchi H, Sohma I, Takiguchi S, Miyata H et al. Genetic detection of free cancer cells in the peritoneal cavity of the patient with gastric cancer: present status and future perspectives. *Gastric Cancer* 2007;10:197-204.
24. Katsuragi K, Yashiro M, Sawada T, Osaka H, Ohira M, Hirakawa K. Prognostic impact of PCR-based identification of isolated tumour cells in the peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients who underwent a curative R0 resection. *British Journal of Cancer* 2007;97:550-6.
25. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994;18:150-5.
26. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:529-34.
27. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G et al. A systematic Review and Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials on Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-13.