

Chirurgia estrema dello stomaco

D. Spoletini, M. Carlini

Con il termine chirurgia estrema dello stomaco si intende il trattamento dell'adenocarcinoma gastrico invasivo, neoplasia che può essere definita come: tumore che si è esteso alla sierosa (T4a) invadendo eventualmente le strutture adiacenti (T4b), tumore con metastasi linfonodali (N2: 3-6 linfonodi loco-regionali o N3: N3a, se sono presenti da 7 a 15 linfonodi infiltrati e N3b se sono infiltrati più di 15 linfonodi loco-regionali), oppure con metastasi a distanza (M1)¹.

Queste forme neoplastiche aggressive possono essere istologicamente caratterizzate dalla presenza di cellule scarsamente o non-coese che invadono la parete gastrica con un pattern di tipo "infiltrativo" (tipo "diffuso" secondo la classificazione di Lauren), di cellule indifferenziate e ad anello con castone².

Altre caratteristiche biologiche che denotano un'aggressività elevata sono un indice mitotico alto e anomalie genomiche (aneuploidie) cui verosimilmente corrispondono particolari alterazioni molecolari. Tuttavia i possibili meccanismi molecolari coinvolti nella genesi e nella progressione di queste forme non sono ancora ben definiti e non è possibile attribuire ad un determinato tipo di carcinoma una precisa alterazione molecolare che lo possa caratterizzare, come avviene invece per gli aspetti clinico-morfologici. Attualmente si ritiene che le anomalie associate a maggior aggressività nel carcinoma gastrico siano l'iperespressione dei geni *k-sam*, *c-myc*, *ras*, *c-met*, *c-erbB-2*, *TGF*, *EGF-R* e la perdita di funzione, tramite meccanismi di delezione, dei geni *bcl-2*, *FHIT*, *p53*, *CD44*, *APC-MCC-DCC*. Conoscere a fondo tali meccanismi molecolari è un prerequisito essenziale per ipotizzare e sviluppare terapie sistemiche sempre più mirate a target specifici e per definire quale sia la migliore strategia chirurgica per quel che concerne exeresi allargate e linfectomie estese.

Le exeresi allargate con intento curativo (R0 apparente) nei tumori T4 con infiltrazione di organi contigui non sono standardizzabili. Gli organi infiltrati dovrebbero essere asportati in blocco con lo stomaco. Quelli che più frequentemente vengono coinvolti, oltre all'esofago (30% nei tumori cardiaci) e al duodeno (15% nei tumori antrali), sono il peritoneo (20%), il diaframma, il fegato sinistro, il pancreas e il mesocolon (10%), il colon (5%) e la milza (1%).

L'infiltrazione del peritoneo parietale e per estensione di parete, retroperitoneo e diaframma, è riportata da pochi studi in letteratura e in ogni caso si tratta di pazienti che nella quasi totalità dei casi presentano una lesione T4 associata a diffusioni tali che un approccio chirurgico di tipo curativo non può essere preso in considerazione. L'interessamento del peritoneo parietale è prevalentemente multifocale e non limitato ad una sola area adiacente alla neoplasia gastrica.

Si ritiene che la magnificazione dell'immagine che la laparoscopia consente sia la strategia diagnostica migliore, in particolar modo per le localizzazioni circoscritte e di piccolo diametro site nei recessi sottodiaframmatici e nel Douglas. Per questo motivo si pone indicazione a un'esplorazione videolaparoscopica in tutti i pazienti in cui la diagnostica preoperatoria suggerisca una malattia molto avanzata.

Per quanto riguarda il coinvolgimento peritoneale, è utile tenere in considerazione il lavoro di Hagiwara, che ha condotto uno studio retrospettivo su 126 pazienti con metastasi peritoneali sottoposti a gastrectomia allargata al piccolo e grande omento e linfadenectomia estesa³. L'autore propone una classificazione basata sul grado di metastatizzazione peritoneale: P1 (pazienti con metastasi limitate al peritoneo adiacente), P2 (pazienti con poche metastasi del peritoneo a distanza), P3 (pazienti con molte metastasi del peritoneo a distanza). I risultati dello studio dimostrano un aumento significativo della sopravvivenza solo nei pazienti P1.

Risultati simili a quelli di Hagiwara emergono dal lavoro di Kikuchi⁴ che in uno studio condotto su 281 pazienti affetti da cancro dello stomaco e metastasi a distanza, stima una sopravvivenza a 5 anni dell'8.9% per i casi con metastasi peritoneali, dato che sale al 24.2% qualora venga eseguito un intervento sicuramente radicale (come nei P1).

Ad ogni modo la gastrectomia totale allargata al peritoneo adiacente rappresenta la migliore terapia palliativa in questi casi, purché non ci siano metastasi a distanza e metastasi epatiche. Anche Korenaga e Maruyama giungono alle stesse considerazioni⁵⁻⁷.

Quindi l'allargamento della gastrectomia al peritoneo (e per estensione a parete addominale e diaframma) ha un razionale e discrete possibilità curative se la localizzazione peritoneale è limitata, P1, ha invece intento esclusivamente palliativo per le localizzazioni più estese, P2 e P3. Sono queste tutte condizioni in cui la malattia è molto avanzata, come dimostra anche, e ancor prima delle metastasi visibili, il riscontro di singole cellule libere in cavità peritoneale tramite test immunocitologici, i quali sono significativi da un punto di vista prognostico sia nel cancro dello stomaco iniziale che in quello avanzato⁸.

Da queste valutazioni fisiopatologiche e anatomopatologiche nasce il concetto della peritonectomia e della perfusione ipertermica con antitumorali. La metodica, ampiamente descritta da Sugarbaker⁹, si basa su una citoreduzione massiva della neoplasia con gastrectomia totale allargata alla peritonectomia con lo scopo di eliminare tutti gli impianti peritoneali visibili, cui si associa una chemioterapia intraoperatoria in regime ipertermico. Con questo regime si può ottenere una sopravvivenza del 10% a 5 anni, anche se mediamente non si superano i 12 mesi.

Risultati sovrapponibili sono stati riportati da altri autori, seppure nell'ambito di studi pilota e con un'attenta selezione dei pazienti¹⁰⁻¹⁵.

E' stato anche proposto un tentativo di approccio differenziato, chirurgia associata a peritonectomia e chemioterapia, in relazione al tipo istologico del tumore basandosi sull'osservazione che il carcinoma di tipo intestinale più frequentemente metastatizza per

via ematogena, mentre è più consueto che il carcinoma di tipo diffuso evolva con una disseminazione peritoneale¹⁶.

Altro capitolo riguarda il coinvolgimento epatico. Può essere necessario estendere la gastrectomia al fegato in due situazioni: un cancro dello stomaco T4 infiltrante direttamente, di solito, il II e il III segmento o un cancro dello stomaco con una o più metastasi epatiche ravvicinate. La prima delle due sembrerebbe una condizione meno evolutiva.

I dati in letteratura sono poco significativi. Già da tempo Maruyama⁷ aveva proposto la combinazione resettiva ed infusione dopo gastrectomia radicale allargata ad un fegato sinistro metastatizzato, ma in realtà questa procedura è stata applicata a pochi casi; si tratta infatti di una casistica molto limitata come per la gran parte delle altre esperienze.

Korenaga⁶ riporta 14 pazienti (su un totale di 281 T4) con infiltrazione del fegato (9 resecati). La sopravvivenza a 5 anni risulta essere del 15.4% con un'oscillazione tra lo 0% (tale già a due anni dalla chirurgia) nell'exeresi incompleta e il 25% nell'exeresi completa. La mortalità operatoria è del 3.1%, sovrapponibile a quella per la sola gastrectomia. In conclusione gli autori affermano la validità della gastrectomia allargata a un singolo organo infiltrato purchè in assenza di carcinosi peritoneale, metastasi linfonodali massive e metastasi epatiche diffuse.

Maekawa¹⁷ descrive 15 casi di infiltrazione del fegato, di cui quattro non resecabili, con una sopravvivenza a cinque anni attorno all'8%, una percentuale piuttosto bassa che deve però essere confrontata con lo 0% di sopravvivenza a un anno dalla chirurgia di tutti quei casi in cui non era stato possibile eseguire la gastrectomia. In ogni caso l'approccio chirurgico resta sconsigliato nei casi in cui siano presenti 3 o addirittura 4 delle seguenti condizioni, indicative di avanzamento della malattia: coinvolgimento di un organo adiacente, disseminazione peritoneale, metastasi epatiche, metastasi ai linfonodi di III e IV livello.

Riassumendo, la resezione epatica in corso di gastrectomia totale è:

- sempre legata ad una diffusione della malattia (a differenza per es. della splenopancreasectomia)
- quasi sempre simultanea alla demolizione gastrica
- più proponibile in blocco con la GT (fegato sinistro) che non a distanza dal tumore
- comunque un intervento con risultati a distanza scarsi
- piuttosto limitata nella gran parte delle casistiche
- apparentemente più efficace per lesioni sincrone, pur con qualche eccezione in letteratura.

Una neoplasia gastrica può estendersi al pancreas e interessarne tutte le regioni: generalmente i tumori dell'antro infiltrano la testa, i tumori del corpo infiltrano il corpo del pancreas, i tumori della grande curva e del fondo infiltrano la coda. In una serie pubblicata nel 1988⁶ e dedicata esplicitamente ai cancri avanzati, Korenaga descrive in 96 casi (7.6%) un'infiltrazione del solo pancreas, in 51 casi (4.0%) infiltrazione del pancreas e di un altro organo, in 3 pazienti un coinvolgimento contemporaneo di pancreas, mesocolon e fegato. In un solo caso la neoplasia gastrica aveva infiltrato pancreas, colon, milza e retroperitoneo.

L'ampliamento dell'exeresi gastrica al pancreas per neoplasia avanzata è una procedura che deve essere essenzialmente diversa nelle due seguenti situazioni: quando è coinvolta la testa del pancreas e quando la coda (e a volte il corpo). Nel primo caso si tratta praticamente sempre di una scelta di necessità, di una demolizione cefalopancreatica con l'obiettivo di rimuovere una neoplasia gastrica, usualmente del terzo distale, che ha infiltrato per via diretta o indiretta (linfonodi) la testa del pancreas o il duodeno. L'infiltrazione del duodeno in assenza di coinvolgimento pancreatico è un'evenienza poco frequente, che richiederebbe in ogni caso un intervento di duodeno-cefalo-pancreasectomia in blocco con la gastrectomia. I dati presenti in letteratura sono molto scarsi e per la maggior parte quasi aneddotici.

Nel secondo caso invece la resezione della coda è più spesso una scelta delle varie Scuole e viene eseguita quasi sempre in associazione alla splenectomia per facilitare la linfectomia D2 di impostazione giapponese. Meno frequentemente si tratta di una scelta per necessità come nei casi di infiltrazione diretta di un tumore in genere posteriore o comunque mesogastrico. Esiste infine un terzo tipo di ampliamento exeretico al pancreas -corpo e coda- che rientra nella c.d. LUAE (Left Upper Abdominal Exenteration).

L'infiltrazione del mesocolon da un punto di vista tecnico non rappresenta in linea di principio un problema se l'infiltrazione è pura, ovvero non interessa il colon in sé o altri organi e/o strutture adiacenti. Per ovvi motivi topografici è la porzione centrale del mesocolon ad essere più spesso infiltrata, comunemente da tumori dell'antro-corpo o dalle forme tipo linite che interessano tutto lo stomaco. Ne consegue che il vaso più spesso interessato è la colica media, a meno che non siano presenti varianti anatomiche. La resezione non rappresenta un problema, in particolar modo se esiste e se può essere preservata una buona arcata marginale. L'infiltrazione del colon trasverso può essere esclusiva o concomitante all'infiltrazione del mesocolon.

L'ampliamento della gastrectomia (totale o distale) al colon trasverso è proponibile nelle situazioni in cui il cancro gastrico infiltri il colon trasverso (ed eventualmente il mesocolon) lasciando indenni il pancreas (in genere corpo-testa) e i vasi mesenterici in prossimità della confluenza delle vv. gastroepiploica dx e colica media, qualora la vascolarizzazione del colon non presenti varianti significative.

I dati di Korenaga⁶ indicano un interessamento del colon in 12 casi (10 resecati, pari all'83.3%) su un totale di 207 pazienti affetti da cancro avanzato dello stomaco e con

un T4 di solo un organo (5.8%); a questi vanno aggiunti 16 pazienti con infiltrazione di colon e pancreas (7 operati, pari al 43.8%), ed 1 paziente con infiltrazione di colon e pancreas, milza e retroperitoneo (non operabile). L'autore riporta una mortalità operatoria pari al 3.1%, che si mantiene invariata nella gastrectomia totale e nella gastrectomia ampliata ad uno o più organi invasi.

La sopravvivenza globale a 5 anni è del 17.1%, che, scomposta per organo asportato insieme allo stomaco, è del 9.8% per il colon, la peggiore della serie; decisamente migliore, 24.6%, la sopravvivenza dei pazienti in cui l'ampliamento exeretico è limitato al mesocolon. Questo dato scende al 4.7% se gli organi asportati sono due, mentre la sopravvivenza è 0% già a due anni se si è costretti ad asportare più di tre organi insieme allo stomaco.

L'autore sottolinea comunque l'efficacia dell'approccio per i pazienti in cui la lesione gastrica T4 non sia accompagnata dai cosiddetti "incurable factors", vale a dire carcinosi peritoneale, metastasi epatiche, diffuso interessamento linfonodale.

Iriyama¹⁸ riporta 26 casi di infiltrazione del colon trasverso, pari al 12.7% di 204 pazienti ovvero al 3.4% dell'intera casistica di 745 pazienti. In 16 casi è stato resecato solo il colon (in aggiunta alla gastrectomia), in 10 casi anche pancreas e milza. Anche Iriyama riporta una mortalità operatoria molto contenuta (2%) sovrapponibile al 3% del loro standard per la semplice gastrectomia, con una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 46.3% (senza scomposizione per organo infiltrato e resecato) vs 64.5%, purché siano assenti gli stessi "incurable factors" riferiti da Korenaga. Ancora più sorprendenti sono i dati di Yonemura¹⁹, che riporta 0% di mortalità e 44% di sopravvivenza a 5 anni.

In conclusione, l'estensione della gastrectomia al colon infiltrato ha morbilità e mortalità accettabili e la sopravvivenza a distanza può essere soddisfacente.

L'infiltrazione diretta della milza da parte di un cancro gastrico è un evento statisticamente raro. Ci sono pochi dati in letteratura sulla splenectomia dovuta ad un T4 coinvolgente la milza. Negli anni Ottanta, quando si pensava che l'immunoterapia dei tumori potesse dare qualche risultato in più di quelli effettivamente ottenuti, il principale motivo di dibattito era legato all'importanza immunologica della milza e dunque alle possibili conseguenze di una splenectomia.

Le posizioni non sono state in realtà né univoche né chiare: alcuni sostenevano che la milza dovesse essere conservata nello stadio III per aumentare l'efficacia dell'immunomodulazione con il levamisole, mentre invece nei pazienti in stadio IV i vantaggi di questo trattamento adiuvante sarebbero stati legati solo alla splenectomia, che determinava un aumento dell'immunità cellulo-mediata²⁰. In sostanza si auspicava l'esecuzione della splenectomia in tutti i casi di cancro avanzato per migliorare la risposta immunologica dell'ospite, propria ed eventualmente stimolata²¹.

Difficile trarre conclusioni su questo argomento: in passato, con lo sviluppo degli studi sull'immunità del paziente oncologico e nella speranza che l'immunoterapia desse risultati confortanti, si tendeva a riconoscere nella milza un'influenza negativa soprattutto

nelle forme avanzate di cancro dello stomaco. Oggi si preferisce invece eseguire la linfectomia D2 senza splenectomia e senza pancreasectomia poiché l'esperienza suggerisce che lo stato immunologico del paziente avrebbe ripercussioni negative sia per quanto riguarda la suscettibilità alle infezioni sia per motivi di progressione neoplastica (=enhancement delle micrometastasi)^{22, 23}.

Secondo Okajima²⁰, se l'intervento chirurgico sul cancro gastrico è curativo, la splenectomia dovrebbe essere eseguita nei casi di T4 infiltrante milza e/o pancreas, nei casi di interessamento linfonodale lungo l'a.splenica o all'ilo e sempre nel IV stadio per motivi immunologici, andrebbe invece evitata negli stadi I, II e III.

Risulta invece piuttosto evidente che la splenectomia può aggravare la morbilità nel caso di gastrectomia allargata, come già riportato all'inizio degli anni '90 da Brady e coll.²⁵. In questo studio condotto su un totale di 392 pazienti operati radicalmente, l'incidenza di complicanze postoperatorie si attestava al 45% nei pazienti splenectomizzati, al 21% nei pazienti in cui la splenectomia non veniva eseguita. Questo dato è molto significativo da un punto di vista statistico ($P < 0.0001$). In particolare l'incidenza di infezioni nei pazienti splenectomizzati era molto alta, 75% vs 47% e anche in questo caso fortemente significativa dal punto di vista statistico ($P < 0.001$). Tra queste, polmonite, ascessi intra-addominali e sepsi dalla ferita chirurgica erano molto più frequenti nel gruppo degli splenectomizzati. Non emergeva, invece, una significatività statistica sulla mortalità operatoria ($P = 0.15$).

Nel 1995 Griffith confronta una serie di pazienti gastrectomizzati, di cui 76 con associata splenectomia e 119 senza splenectomia²⁶ e dimostra che il primo gruppo è gravato da un'incidenza significativamente più alta di morbilità e mortalità operatoria, e da una sopravvivenza a distanza decisamente inferiore. Nello specifico, morbilità 41% vs 14% ($p < 0.01$), mortalità operatoria 12% vs 2.5% ($p < 0.05$), sopravvivenza a cinque anni 45% vs 71% ($p < 0.01$). Anche qui si ribadisce che la splenectomia in corso di gastrectomia non apporta alcun beneficio al paziente e si sconsiglia fortemente eseguirla di routine.

Dati più recenti in letteratura si mantengono in linea con l'opinione comune di evitare la splenectomia di principio e di considerarla solo nei casi di infiltrazione diretta o di metastasi linfonodali conclamate nelle stazioni 10-11^{27, 28}.

Schmid e coll.²⁹ in una serie di 243 gastrectomie per cancro (118 con splenectomia), sottolineano che la morbilità totale, le fistole anastomotiche, gli ascessi addominali (dopo resezione R0) sono nettamente più frequenti in corso di gastrectomia con splenectomia. I valori riportati sono nell'ordine: 31.6% vs 14.7%; 13.2% vs 2.1%; 11.8% vs 1.0%; la D2 non sembra peggiorare la prognosi in maniera significativa.

Inoltre la splenectomia non produce alcun vantaggio in termini di sopravvivenza a distanza. Nel già citato studio di Brady i pazienti splenectomizzati presentavano una sopravvivenza libera da malattia a 5 e 10 anni rispettivamente del 31% e del 41%, a differenza del 47% e 41% dei pazienti non splenectomizzati²⁴. In un'altra casistica inglese viene riportata una sopravvivenza a 5 anni rispettivamente del 45% e del 71% nei pazienti

splenectomizzati e non ($P < 0.01$), confermando inoltre che morbilità e mortalità sono significativamente più elevate nei casi di gastrectomia associata a splenectomia²⁵. Stessi risultati anche per Otsuji²⁸ e Kasakura²⁷. Concludendo possiamo sintetizzare che la splenectomia:

- non va eseguita di principio in corso di gastrectomia per cancro
- è d'obbligo se la milza è infiltrata dal cancro
- è opportuna per metastasi evidenti alle stazioni 10 e 11 anche se non necessaria tecnicamente
- è consigliabile nei tumori del terzo superiore e in quelli che coinvolgono tutto lo stomaco
- non va eseguita in corso di gastrectomia distale-D2 perché devascularizza il moncone gastrico
- aggrava significativamente morbilità e mortalità operatoria
- non migliora la prognosi a distanza, anzi le percentuali di sopravvivenza sono notevolmente inferiori
- espone al rischio di infezioni postoperatorie immediate
- può stimolare (enhance) l'evoluzione di micrometastasi silenti.

Dunque i risultati a breve e lungo termine sono tanto migliori quanto più si riesce ad evitare la splenectomia in corso di gastrectomia per cancro.

L'acronimo che sta per Left Upper Abdominal Exenteration, LUAE, si riferisce ad un intervento proposto nel 1981 da Kajitani³⁰ che prevede gastrectomia totale allargata a grande e piccolo omento, milza, corpo-coda pancreas, colon trasverso e mesocolon, surrene sinistro (più eventualmente nefrectomia sinistra e resezione diaframmatica). Kajitani propose questo intervento così demolitivo per i tumori dello stomaco localizzati nella parete posteriore e/o nella metà superiore della grande curvatura, per quelli che infiltrano direttamente o indirettamente attraverso metastasi linfonodali gli organi citati e infine per tumori a iniziale disseminazione peritoneale limitata alla loggia sovramesocolica (P2 di Hagiwara). Il razionale si basa sulla diffusione dal tumore gastrico alle vie linfatiche degli organi adiacenti. Per quanto riguarda questo intervento in letteratura ci sono casistiche molto limitate che riportano una sopravvivenza media del 13% a 5 anni con tassi di morbilità e mortalità elevatissimi (57% e 10%, pari al 600% in più rispetto alla chirurgia standard)³¹⁻³⁴.

Per quanto riguarda la nostra esperienza nella pratica chirurgica eseguita tra l'ospedale "Cristo Re", l'Istituto Tumori "Regina Elena" e l'ospedale "S. Eugenio", nel periodo compreso fra il 1986 e il 2015, 874 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di gastrectomia per adenocarcinoma. Di questi le forme T4 invasive e avanzate sono risultate il 21%, gli N3 il 18%. I tumori metastatici hanno rappresentato l'11%. La presenza di aneuploidia è stata riscontrata nel 48% dei casi mentre un indice mitotico

elevato è stato registrato nel 58%. Circa la metà dei tumori sono stati di tipo diffuso secondo Lauren (48%) con una percentuale di cancri indifferenziati del 41%. Per quanto riguarda le alterazioni molecolari le più frequenti sono risultate: l'alterazione di FHIT (60%), la delezione di p53 (50%), l'iperpressione di bcl-2 (50%), Ki67 (70%) e EGFr (69%).

Nel complesso 244 tumori sono stati classificati come IV stadio e di essi sono stati resecati 145.

Le exeresi allargate sono state eseguite in 113 casi: 8 peritonectomie parziali, 5 resezioni diaframmatiche, 15 resezioni epatiche, 2 duodenocefalopancreasectomie, 7 resezioni pancreatiche, 48 splenectomie, 13 resezioni di mesocolon e colon trasverso, 2 LUAE.

I tassi di sopravvivenza dei pazienti con adenocarcinoma gastrico al IV stadio sono risultati del 21% a 12 mesi, del 9% a 24 mesi, del 5% a 36 mesi e dello 0% a 4 anni.

In conclusione possiamo affermare che la chirurgia estrema del cancro gastrico e le resezioni multiorgano sono indicate in presenza di diffusione neoplastica solo per infiltrazione diretta e solo quando è possibile una resezione radicale (R0). Rispettando queste indicazioni, una tecnica chirurgica appropriata fornisce buone percentuali di sopravvivenza a distanza, con mortalità e morbilità accettabili.

La chirurgia del cancro gastrico invasivo è tuttora un problema rilevante per la frequenza dei riscontri e non ci sono valide alternative alla resezione multiviscerale. Quest'ultima è spesso solo citoriduttiva, mentre è raro che un intento sia radicale. I tassi di morbilità e mortalità restano comunque elevati. Nei T4 la sopravvivenza è discreta solo in assenza di parametri di incurabilità come metastasi a distanza o carcinosi peritoneale. E' assolutamente necessaria la multidisciplinarietà dell'approccio.

BIBLIOGRAFIA

1. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-4.
2. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
3. Hagiwara A, Sawai K, Sakakura C, et al. Complete omentectomy and extensive lymphadenectomy with gastrectomy improves the survival of gastric cancer patients with metastases in the adjacent peritoneum. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1922-9.
4. Kikuchi S, Tsukamoto H, Mieno H, et al. Results of resection of gastric cancer with distant metastases. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 592-6.

5. Korenaga D, Tsujitani S, Haraguchi M, et al. Long-term survival in Japanese patients with far advanced carcinoma of the stomach. *World J Surg* 1988; 12: 236-40.
6. Korenaga D, Okamura T, Baba H, et al. Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs. *B. J Surg* 1988; 75: 12-5.
7. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1987; 11: 418-25.
8. Schott A, Vogel I, Krueger U, Kalthoff H, et al. Isolateci fumar cells are frequently detectable in the peritoneal cavity of gastric and colorectal cancer patients and serve as a new prognostic marker. *Ann Surg* 1998; 227: 372-9.
9. Sugarbaker PH, Yonemura, Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000; 58: 96-107.
10. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1990; 212: 592-6 .
11. Takahashi T, Hagiwar A, Shimotsuma M, et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg* 1995; 19: 565-569 157a.
12. Natsugoe S, Aikou T, Yoshinaka H et al. Surgical treatment of carcinoma of the cardia with special references to mediastinal extension and lymph node metastases. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1998; 99: 575-580 .
13. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, et al. A new surgical approach (peritonectomy) for the treatment of peritoneal dissemination. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 601-609.
14. Fujimura T, Yonemura Y, Nakagawara H, et al. Subtotal peritonectomy with chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritonitis carcinomatosa in gastrointestinal cancer. *Oncol Rep.* 2000; 7: 809-814.
15. Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, et al. Hypothermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br. J Surg* 2000; 87: 1006-15.
16. Shimoyama S, Shimizu N, Kaminishi M. Type-oriented intraoperative and adjuvant chemotherapy and survival after curative resection of advanced gastric cancer. *World J Surg.* 1999; 23: 284-92.
17. Maekawa SM, Motonori S, Maehara Y, et al. Surgical treatment for advanced gastric cancer. *Hepato-Gastroenterol.* 1996; 43: 178-86.
18. Iryama K, Oshsawa T, Tsuchibashi M, et al. Results of combined resection of invaded organs in patients with potentially curable, advanced gastric cancer. *Eur J Sure* 1994; 160: 27-30.
19. Yonemura Y, Ooyama S, Matumoto H, et al. Pancreaticoduodenectomy in combination with right emicolectomy for surgical treatment of advanced gastric carcinoma located in the lower half of the stomach. *Int Surg* 1991; 76: 226-29.
20. Okajima K, Isozaki H. Splenectomy for treatment of gastric cancer: Japanese experience. *World J Surg* 1995; 19: 537-40.

21. Kanayama H, Hamazoe R, Osaki Y, et al. Immunosuppressive factor from the spleen in gastric cancer patients. *Cancer* 1985; 15: 1963-66.
22. Kaminishi M, Shimoyama S, Yamaguchi H, et al. Results of subtotal gastrectomy with complete dissection of the N2 lymph nodes preserving the spleen and pancreas in surgery for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 384-87.
23. Cuschieri A. Surgical treatment of patients with invasive gastric cancer: dogma, debate and data. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 205-8.
24. Miwa H, Kojiima K, Kobayashi T, et al. The tumour-immunological significance of splenectomy for cancer therapy. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1983; 84: 970-73.
25. Brady MS, Rogatko A, Dent L, et al. Effect of splenectomy on morbidity and survival following curative gastrectomy for carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126: 359-64.
26. Griffith JP, Sue-Ling HM, Martin I, et al. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer. *Gut* 1995; 36: 684-90.
27. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, et al. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg* 2000; 179: 237-42.
28. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, et al. Total gastrectomy with simultaneous pancreatico-splenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1999; 79: 1789-93.
29. Schmid A, Thybusch A, Kremer B, et al. Differential diagnosis of radical D2-lymphadenectomy and splenectomy in surgically treated gastric cancer patients. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 579-85.
30. Kajitani Y, Takagi K, Ohashi I. Radical surgery for gastric cancer (loft side lymph node dissection). *Geka Shinryo* 1981; 23: 412-17.
31. Furukawa H, Hiratsuka M, Iwanaga T, et al. Extended surgery -left upper abdominal exenteration plus Appleby's method- for type 4 gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 209-14.
32. Ohta K, Nishi M, Nakajima T. Results of left upper abdominal evisceration (LUAE) in diffuse infiltrating carcinoma of stomach. *Gan To Kagaku Ryoho* 1988; 15: 1249-55.
33. Bosing N, Verreet PR, Roher HD. Multivisceral surgery in advanced gastric carcinoma. *Achta Chir Hung* 1995; 35: 177-84.
34. Yonemura Y, Kawamura T, Nojima N, et al. Postoperative results of left upper abdominal evisceration for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 571-4.

Dott. Domenico Spoletini, Dott. Massimo Carlini

UOC Chirurgia Generale – Ospedale S. Eugenio – ASL Roma 2

Per la corrispondenza: domenico.spoletini@gmail.com; maxcarlini@tiscali.it