

Influenza del tipo istologico sulla prognosi dei pazienti sottoposti ad intervento curativo per adenocarcinoma gastrico. Studio multicentrico italiano



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

G. DE MANZONI*, F. ROVIELLO**,
D. MARRELLI**, P. MORGAGNI***, A. DI LEO*,
L. SARAGONI****, A. DE STEFANO**,
F. BAZZOCCHI***, E. PINTO**

* Istituto di Semeiotica Chirurgica, I Divisione Clinicizzata di
Chirurgia Generale, Università di Verona

** Istituto di Scienze Chirurgiche, U.O. di Chirurgia Oncologica,
Università di Siena

*** Divisione di Chirurgia Generale I, Ospedale di Forlì

**** Servizio di Anatomia Patologica, Ospedale di Forlì

Introduzione

Il carcinoma dello stomaco è piuttosto frequente nei Paesi dell'Unione Europea, assestandosi al quarto posto fra le cause di morte per cancro (1). L'intervento chirurgico gioca un ruolo cruciale nel trattamento di questo tipo di neoplasia; tuttavia, mentre la prognosi delle forme precoci è generalmente buona (2,3), le forme avanzate in un gran numero di casi vanno incontro a recidiva, anche dopo un intervento chirurgico potenzialmente curativo (4). La recidiva da cancro gastrico può verificarsi secondo diverse modalità: recidiva locale (moncone, regione perianastomotica, organi adiacenti, letto gastrico, linfonodi regionali), carcinosi peritoneale, metastasi per via ematogena (fegato, polmoni, ossa, cervello, cute).

La classificazione di Lauren identifica due tipi istologici di cancro gastrico, il tipo intestinale (TI) e il tipo diffuso (TD), accanto a questi, un terzo tipo viene definito misto o non classificabile. Oltre alle caratteristiche istomorfologiche, i due istotipi presentano caratteristiche epidemiologiche e patogenetiche differenti: il TI è più comune nelle aree ad alto rischio di cancro gastrico, nei maschi e nelle fasce di età più avanzate, mentre il TD è presente soprattutto nelle aree a basso rischio, nel gruppo sanguigno A e nei giovani. L'incidenza del TI è in diminuzione, e corrisponde probabilmente alla generale diminuzione di incidenza del cancro gastrico; l'incidenza del TD, al contrario, sembra essere più stabile nel tempo, presentando quindi un progressivo incremento proporzionale. Per questi motivi, il TI viene definito come tipo "epidemico", ed è legato soprattutto a fatto-

Abstract

PROGNOSTIC VALUE OF LAUREN'S HISTOLOGICAL TYPE IN PATIENTS WHO UNDERWENT CURATIVE SURGERY FOR GASTRIC CANCER. ITALIAN MULTICENTRIC STUDY.

Background. *The prognostic significance of the histological type in gastric cancer is still debated. The correlation between intestinal-diffuse type and tumor recurrence was investigated in a prospective multicentric study which collects the cases from three surgical Departments of Italy.*

Patients and Methods. *Four-hundred and twelve patients who underwent a potentially curative resection between 1988 and 1995 were considered; 273 cases were classified as intestinal type (group A), and 139 cases as diffuse type (group B). Mixed cases were excluded from the study. All patients were included in a complete follow-up program for the early diagnosis of recurrence. Clinical, histopathological and surgical factors were examined for their influence on tumor recurrence by univariate and multivariate analysis.*

Results. *Recurrence rate was 41.4% in intestinal type, and 65.5% in diffuse type cases ($p < 0.0001$).*

In group A, multivariate analysis identified nodal status ($p < 0.0001$), depth of invasion ($p < 0.005$), lymph node dissection (D1 vs. D2-D4, $p < 0.01$), advanced age ($p < 0.01$) and male sex ($p < 0.05$) as significant prognostic factors. In group B, depth of invasion ($p < 0.0005$), lymph node dissection ($p < 0.005$), tumor size ($p < 0.01$) and nodal status ($p < 0.05$) resulted as significant variables; no preventive effect on tumor recurrence was found for D2 vs. D1 lymphadenectomy. Multivariate analysis performed on the totality of the cases demonstrated diffuse type as an independent predictor of poor prognosis (relative risk: 1.67, $p < 0.001$).

Conclusions. *Diffuse type of gastric cancer is an independent risk factor for tumor recurrence as compared with intestinal type; clinical and pathological variables play a different role as prognostic factors in the two histotypes.*

Key words: gastric cancer, surgical therapy, R0-resection.

Riassunto

Introduzione. *Il significato prognostico del tipo istologico nei pazienti operati per cancro dello stomaco non è ancora chiaro. Nel presente lavoro viene riportata la correlazione tra tipo istologico intestinale o diffuso secondo Lauren, e l'insorgenza di recidiva tumorale in una serie di pazienti operati presso tre divisioni chirurgiche italiane.*

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi nello studio 412 pazienti sottoposti ad intervento potenzialmente curativo tra il 1988 e il 1995; di questi, 273 erano di tipo intestinale (gruppo A), e i 139 di tipo diffuso (gruppo B). I casi di tipo misto sono stati esclusi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un protocollo di follow-up per la diagnosi precoce della ripresa di malattia. L'influenza dei fattori clinico-patologici sulla incidenza delle recidive è stata esaminata mediante analisi univariata e multivariata.

Risultati. La ripresa di malattia è stata riscontrata nel 41.4% dei casi di tipo intestinale e nel 65.5% dei casi di tipo diffuso ($p < 0.0001$). Nel gruppo A, l'analisi multivariata ha individuato come fattori prognostici statisticamente significativi lo status linfonodale ($p < 0.0001$), l'infiltrazione parietale ($p < 0.005$), l'estensione della linfadenectomia (D1 vs. D2-D4, $p < 0.01$), l'età avanzata ($p < 0.01$), e il sesso maschile ($p < 0.05$). Nel gruppo B, l'infiltrazione parietale ($p < 0.0005$), la linfadenectomia (D1-D2 vs. D3-D4, $p < 0.005$), il diametro ($p < 0.01$), e lo status linfonodale ($p < 0.05$) sono risultati statisticamente significativi; non è stato invece riscontrato alcun effetto preventivo sulla ripresa di malattia della linfadenectomia D2 rispetto alla D1. L'analisi multivariata eseguita sulla totalità dei casi inclusi nello studio ha identificato il tipo istologico come fattore prognostico indipendente (rischio relativo: 1.67, $p < 0.001$).

Conclusioni. Il tipo istologico diffuso di Lauren è un importante fattore di rischio di recidiva nei pazienti operati per cancro dello stomaco; le variabili clinico-patologiche che hanno un valore prognostico differente nei due tipi istologici di cancro gastrico.

Parole chiave: carcinoma gastrico, terapia chirurgica, resezione-R0.

Materiali e metodi

Nello studio sono stati presi in considerazione 412 pazienti sottoposti ad intervento potenzialmente curativo per cancro primitivo dello stomaco, presso l'Istituto Policattedra di Scienze Chirurgiche, Università di Siena, l'Istituto di Semeiotica Chirurgica, Università di Verona, e il Reparto di Chirurgia Generale II, Ospedale "Morgagni" di Forlì, tra il Gennaio 1988 e il Giugno 1995.

I criteri per l'inclusione dei pazienti nello studio sono stati:

- intervento potenzialmente curativo (assenza di residuo tumorale all'esame macroscopico intraoperatorio ed all'esame microscopico dei margini di resezione e degli eventuali reperti biotipici UICC R0-resection) (UICC). Precisiamo che sono stati esclusi i casi che presentavano metastasi a distanza, anche se asportabili in maniera radiocale;
- tipo intestinale o diffuso della classificazione di Lauren (i casi misti sono stati esclusi);
- pazienti che hanno effettuato regolarmente i controlli di follow-up secondo lo stesso protocollo, che prevedeva visite trimestrali per i primi due anni, semestrali fino al quinto anno, ed annuali per gli anni successivi;
- esclusione dei pazienti deceduti per complicanze post-operatorie o per altre cause;
- periodo minimo di quattro anni di follow-up per i casi classificati come "liberi da malattia".

I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base al tipo istologico: tipo intestinale (gruppo A), e tipo diffuso (gruppo B).

Il gruppo A includeva 273 casi, dei quali 172 maschi e 101 femmine (rapporto M/F= 1.7:1). L'età media era di 66 ± 11 anni (range 40-86). Il tumore era localizzato al terzo superiore in 59 casi (21.6%), al terzo medio in 72 casi (26.4%), ed al terzo inferiore in 142 casi (52%). Il diametro medio della neoplasia era di $4 + 2$ cm. In 158 casi (57.9%) è stata effettuata una gastrectomia subtotale, ed in 115 (42.1%) una totale. In 105 pazienti (38.5%) è stata effettuata una linfadenectomia D1, in 127 (46.5%) una D2, ed in 41 (15%) una D3-D4. Queste ultime due, per il basso numero di casi sono state incluse nello stesso gruppo.

Il gruppo B (tumori di tipo diffuso) comprendeva 139 pazienti, dei quali 86 maschi e 53 femmine (rapporto M/F=1.6:1). L'età media era di 61 ± 14 anni (range 23-83). Il tumore era localizzato al terzo superiore dello stomaco in 32 casi (23%), al terzo medio in 38 casi (27.3%), ed al terzo inferiore in 69 casi (49.7%). Il diametro medio della neoplasia era di 5 ± 3 cm. Sessantadue pazienti (44.6%) sono stati sottoposti a gastrectomia subtotale, e 77 (55.4%) a gastrectomia totale. In 43 casi (31%) è stata effettuata una linfadenectomia D1, in 74 (53.2%) una D2, ed in 22 (15.8%) una D3-D4.

ri ambientali; il TD presenta invece caratteristiche endemiche, e i fattori genetici sembrano giocare un ruolo più importante nella sua patogenesi (5).

In diversi lavori sono state dimostrate differenze importanti nelle caratteristiche biologiche e di progressione molecolare fra i due istotipi (6,7). Notevoli differenze nel tipo di metastatizzazione sono state inoltre riportate da diversi autori (8,9). È opinione comune che il tipo istologico diffuso presenti rispetto all'intestinale, una prognosi complessivamente peggiore; tuttavia, non è ancora chiaro se il tipo istologico costituisca un fattore prognostico indipendente dalle altre variabili clinico-patologiche, alla luce dei dati contrastanti riportati in letteratura (10,11,12,13,14,15).

Nel presente lavoro, riportiamo i risultati di uno studio prospettico che raccoglie i casi osservati presso tre divisioni chirurgiche italiane; nello studio viene analizzata la correlazione tra caratteristiche clinicopatologiche, tipo istologico, e sopravvivenza libera da malattia nei pazienti trattati con intervento potenzialmente curativo, e sottoposti a controlli periodici di follow-up per la diagnosi in fase precoce della recidiva.

La classificazione TNM ha seguito i criteri della UICC, quarta edizione (16). I casi con positività dei linfonodi N3 o N4 sono stati inclusi nel gruppo degli N2. Nei tumori del terzo medio ed inferiore è stata effettuata di preferenza una gastrectomia subtotale, mantenendo una distanza di almeno 5 cm tra il margine di resezione prossimale e la neoplasia; nei restanti casi è stata effettuata l'asportazione totale dello stomaco. L'intervento è stato sempre completato dalla asportazione dell'epiploon e dei linfonodi perigastrici. Il tipo di linfadenectomia è stato classificato in maniera prospettica secondo i criteri descritti dalla Japanese Research Society for Gastric Cancer (17). In media, nella linfadenectomia D1 sono stati esaminati 14 linfonodi, nella D2 32 linfonodi e nelle D3-D4 48 linfonodi.

Tutti i pazienti dopo la dimissione, sono stati sottoposti a regolari controlli ambulatoriali di follow-up. Il controllo includeva un esame clinico, controlli ematochimici, dosaggio dei marcatori tumorali (ad ogni controllo), ecografia addominale ed Rx del torace (ogni 6 mesi), endoscopia digestiva (ogni anno), TC addome (in caso di sospetto di recidiva o aumento dei marcatori tumorali oltre i livelli patologici), scintigrafia ossea (in caso di sospetto di metastasi ossee).

Il tipo di recidiva è stato classificato in ematogena, peritoneale o loco-regionale sulla base delle metodiche diagnostiche o del reperto intraoperatorio e biptico nei casi sottoposti a reintervento.

Il follow-up è stato chiuso ad Aprile 1999. I casi classificati come liberi da malattia alla data di chiusura del follow-up presentavano una completa normalità degli esami strumentali e dei livelli dei marcatori tumorali. I casi sospetti ma con recidiva non dimostrabile sono stati esclusi dallo studio. Il periodo medio di follow-up è stato di 45 ± 34 mesi (75 ± 25 mesi per i casi classificati come liberi da malattia).

Risultati

In 204 casi (49.5%), dei quali 113 di tipo intestinale (gruppo A) e 91 di tipo diffuso (gruppo B), è stata osservata una ripresa di malattia (tasso di recidiva: 41.4 vs. 65.5, rispettivamente, $p < 0.0001$). In base al tipo di recidiva, abbiamo osservato 91 recidive locoregionali, 73 recidive di tipo ematogeno, e 72 recidive peritoneali; in 30 casi (7.3%) le recidive erano multiple.

L'incidenza dei diversi tipi di recidiva in base al tipo istologico è stata la seguente: recidive locoregionali: 19.8% (54 casi) nel gruppo A, 26.6% (37 casi) nel gruppo B ($p = 0.12$); recidive di tipo ematogeno: 18.7% (51 casi) nel gruppo A, 15.8% (22 casi) nel gruppo B ($p = 0.5$); recidive peritoneali: 9.2% (25 casi) nel gruppo A, 33.8% (47 casi) nel gruppo B ($p < 0.0001$).

Nella maggior parte dei casi (182, pari al 77.1% del totale), la ripresa di malattia è stata riscontrata entro i primi due anni dall'intervento. Solo il 3.4% delle reci-

dive (8 casi) si sono verificate dopo cinque anni dall'intervento.

La tabella 1 riporta la correlazione tra percentuale di recidive e variabili clinicopatologiche nei due gruppi di pazienti. Nel TI, la profondità d'infiltrazione parietale, lo status linfonodale, il diametro della neoplasia, il sesso maschile, la gastrectomia totale e la localizzazione al terzo superiore sono risultate associate ad una maggiore incidenza di recidive. Nel TD, tutte le variabili, compresa l'età avanzata e la linfadenectomia limitata, sono risultate statisticamente significative. Una prognosi estremamente sfavorevole è stata osservata nei tumori di diametro superiore a 8 cm, e nei casi con infiltrazione della sierosa (tasso di recidiva pari al 95.2% e al 91.3%, rispettivamente).

L'analisi multivariata dei fattori prognostici relativa al gruppo A ha evidenziato come variabili statisticamente significative lo status linfonodale ($p < 0.0001$), la profondità d'infiltrazione parietale ($p < 0.005$), la linfadenectomia D1 vs. D2-D4 ($p < 0.01$), l'età avanzata ($p < 0.01$), e il sesso maschile ($p < 0.05$). L'analisi statistica ha escluso dal modello tutte le altre variabili compresa quella relativa al centro di appartenenza del paziente. Nel gruppo B, il rischio di recidiva è risultato associato al parametro T ($p < 0.0005$), al diametro della neoplasia ($p < 0.01$) ed allo status linfonodale ($p < 0.05$); la linfadenectomia D3-D4 ha ridotto in maniera considerevole la ripresa di malattia ($p < 0.005$), mentre non è stato osservato alcun effetto preventivo della linfadenectomia D2 rispetto alla D1. Il tipo di intervento di exeresi non ha dimostrato alcuna correlazione con la ripresa di malattia, in entrambi i gruppi di pazienti.

È stata quindi effettuata una analisi multivariata dei fattori prognostici sulla totalità dei pazienti inclusi nello studio, in maniera da valutare l'importanza del tipo istologico sulla incidenza delle recidive, considerando simultaneamente tutte le covariate. L'analisi ha dimostrato che il tipo istologico è un fattore di rischio indipendente dalle altre variabili considerate (rischio relativo TD vs TI: 1.67, $p < 0.001$).

Discussione

La possibilità di stabilire sia il rischio di recidiva, che il tipo di ripresa di malattia nei pazienti operati per cancro dello stomaco ha grande importanza sia per il chirurgo che per l'oncologo. Conoscere le caratteristiche evolutive della neoplasia può consentire di adeguare l'approccio chirurgico al rapporto rischi/benefici (linfadenectomia estesa, resezione parziale o totale), programmare in maniera più corretta le eventuali terapie complementari (chemioterapia adiuvante, chemio intraperitoneale), e focalizzare il follow-up all'effettivo rischio di recidiva, in modo da poter arrivare ad un riconoscimento più precoce della ripresa di malattia.

La prognosi dei pazienti operati per cancro dello sto-

Tab. I - TASSO DI RECIDIVA IN RELAZIONE ALLE CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE NEI DUE GRUPPI DI PAZIENTI

Variabile	Tipo intestinale			Tipo diffuso		
	N° casi	Tasso di recidiva (%)	Valore di P	N° casi	Tasso di recidiva (%)	Valore di p
Sesso						
Maschi	124	50	<0.0005	72	68	0.19
Femmine	69	23		41	54	
Età						
< 50	8	25	0.61	19	32	<0.00
50-69	103	40		58	62	
70	82	43		36	81	
Diametro (cm)						
< 4	90	23	<0.0005	44	32	<0.0001
4-7.9	86	55		48	77	
8	17	59		21	95	
Infiltrazione parietale						
T1	60	10	<0.0001	32	16	<0.0001
T2	61	39		19	47	
T3-T4	72	67		62	92	
Status linfonodale						
N0	100	15	<0.0001	26	27	<0.0001
N1	41	56		40	65	
N2	52	77		47	81	
Localizzazione						
Terzo superiore	50	54	0.077	25	84	<0.05
Terzo medio	49	35		31	61	
Terzo inferiore	94	36		57	54	
Linfoadenectomia						
D1	66	44	0.39	37	76	<0.05
D2	88	35		55	62	
D3-D4		39	46		21	43
Tipo di exeresi						
Parziale	107	33	<0.05	52	50	<0.05
Totale	86	50		61	74	

maco dipende essenzialmente dallo stadio della neoplasia. La profondità d'infiltrazione parietale, lo status linfonodale, la presenza di metastasi a distanza, e la radicalità dell'intervento chirurgico rappresentano i fattori prognostici più importanti (10). I risultati del nostro studio confermano l'importanza dei parametri T ed N sulla insorgenza delle recidive tumorali nei pazienti sottoposti ad intervento potenzialmente curativo; i nostri dati indicano inoltre che il tipo istologico diffuso della classificazione di Lauren può essere considerato un fattore prognostico indipendente. La prognosi peggiore riscontrata in questo istotipo è dovuta principalmente alla maggiore incidenza di recidive peritoneali, che si sono presentate in oltre un terzo dei casi operati rispetto al 9.2% dei casi di tipo intestinale. Le differenze da noi osservate nel tipo di metastatizzazione tra TI e TD erano state evidenziate anche in studi precedenti (8,9). La particolare predisposizione del TD a dare carcinosi peritoneale spiega la prognosi estremamente sfavorevole delle forme infiltranti la sierosa (91.3% di recidive), e l'importanza del diametro come fattore prognostico, probabil-

mente legata alla maggiore area di superficie esposta sulla sierosa, con conseguente maggiore possibilità di diffusione cellulare all'interno della cavità peritoneale (18). Da notare che nel TI il diametro non si è rivelato invece prognosticamente determinante. Queste osservazioni possono giustificare un eventuale trattamento adiuvante intraperitoneale nei casi di tipo diffuso sottoposti ad intervento potenzialmente curativo (19).

La percentuale di metastasi di tipo ematogeno non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di pazienti. Tuttavia, la distribuzione degli organi interessati è stata differente, poiché il TI ha metastatizzato prevalentemente al fegato (quasi nel 90% dei casi), mentre nel TD il fegato era coinvolto solo nel 50% dei casi (11 pazienti); il resto delle metastasi ematogene interessava le ossa (4 casi), i polmoni (3 casi), la cute (3 casi), e il cervello (1 caso). Questo comportamento è indicativo di una maggiore capacità delle cellule di tipo diffuso a superare il filtro epatico e polmonare.

Il nostro studio suggerisce inoltre una possibile differenza nel ruolo terapeutico della linfoadenectomia tra i due

istotipi. Nel TI, la linfadenectomia D2-D4 è risultata infatti associata ad una minore incidenza di recidive, se confrontata alla linfotomia D1; tra linfadenectomia standard (D2) e super-estesa (D3-D4) non sono state invece riscontrate differenze. Al contrario, nel TD i nostri risultati indicano che la linfadenectomia D2 non avrebbe un impatto terapeutico favorevole rispetto alla D1, mentre solo la linfadenectomia super-estesa porterebbe ad una riduzione delle recidive. Una spiegazione di questo differente comportamento può risiedere nella maggiore incidenza di metastasi nei linfonodi di terzo e quarto livello nel tipo diffuso rispetto all'intestinale.

Il tipo di exeresi praticata, parziale o totale, non ha evidenziato valore prognostico in entrambi i gruppi di pazienti. Alcuni Autori (10,21) suggeriscono, nei tumori di tipo diffuso, l'asportazione totale dello stomaco anche nelle localizzazioni antrali, in considerazione della frequenza di infiltrazione del margine di resezione in questo tipo di neoplasia (22). Nella nostra esperienza, è stata praticata di preferenza la gastrectomia subtotale, mantenendo un margine di almeno 5 cm dalla neoplasia, sia nei tumori di tipo intestinale che in quelli di tipo diffuso. Il diametro medio superiore ha comportato un maggior numero di gastrectomie totali nei pazienti del gruppo B. In entrambi i gruppi di pazienti i tumori dell'antro hanno avuto una prognosi migliore rispetto alle localizzazioni prossimali, questo conferma la validità della gastrectomia subtotale anche nel TD, quando viene mantenuta una distanza adeguata dalla neoplasia, e l'esame microscopico non dimostra la presenza di residuo tumorale nei margini di resezione.

In conclusione, il nostro studio evidenzia un impatto sfavorevole del tipo istologico diffuso sulla ripresa di malattia nei pazienti sottoposti ad intervento potenzialmente curativo per cancro gastrico.

Questo aspetto assume particolare importanza, se si considera che questo istotipo colpisce preferenzialmente soggetti giovani, e la sua incidenza relativa è in costante aumento. All'aumentata frequenza di questo istotipo è stato attribuito il mancato miglioramento dei tassi di sopravvivenza complessivi relativi al carcinoma gastrico, osservati negli anni più recenti in alcuni studi osservazionali, nonostante il miglioramento dell'assistenza, della diagnosi precoce, l'aumento dei tassi di resecabilità, e la diminuzione della mortalità operatoria (24).

Bibliografia

- Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M.: *Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990*. Eur J Cancer, 33:1075-107, 1990.
- Pinto E., Roviello F., De Stefano A., Vindigni C.: *Early gastric cancer: report on 142 cases observed over 13 years*. Jpn J Clin Oncol, 24:12-9, 1994.
- Folli S., Dente M., Dell'Amore D., Gaudio M., Nanni O., Saragoni L., Vio A.: *Early gastric cancer: prognostic factors in 223 patients*. Br J Surg, 82:952-6, 1995.
- Akoh J.A., Macintyre I.M.C.: *Improving survival in gastric cancer: review of 5-year survival rates in English language publications from 1970*. Br J Surg, 79:293-9, 1992.
- Lauren P., Nevalainen T.: *Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas*. Cancer, 71:2926-33, 1993.
- Tahara E.: *Genetic alterations in human gastrointestinal cancers*. Cancer, 75:1410-7, 1995.
- Wu M.S., Shun C.T., Wang H.P., Sheu J.C., Lee W.J., Wang T.H., et al.: *Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage, and Helicobacter Pylori infection*. Gastroenterology, 112: 1457-65, 1997.
- Mori M., Sakaguchi H., Akazawa K., Tsuneyoshi M., Sueishi K., Sugimachi K.: *Correlation between metastatic site, histological type, and serum tumor markers of gastric carcinoma*. Hum Pathol, 26:504-8, 1995.
- Esaki Y., Hiriyama R., Hirokawa K.: *A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age*. Cancer, 65:2086-90, 1990.
- Roder J., Bottcher K., Siewert R., Busch R., Hermanek P., Meyer H.J.: *and the German Gastric Carcinoma Study Group. Prognostic factors in gastric carcinoma*. Cancer, 72:2089-97, 1993.
- Marubini E., Bonfanti G., Bozzetti F., Boracchi P., Amadori D., Folli S., et al.: *A prognostic score for patients resected for gastric cancer*. Eur J Cancer, 29A:845-50, 1993.
- Harrison J.D., Fielding J.W.L.: *Prognostic factors for gastric cancer influencing clinical practice*. World J Surg, 19:496-500, 1995.
- Setälä L.P., Kosma V.M., Marin S., Lipponen P.K., Eskelinen M.J., Syrjänen K.J., et al.: *Prognostic factors in gastric cancer: the value of vascular invasion, mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration*. Br J Cancer, 74: 766-72, 1996.
- Guglielmi A., de Manzoni G., Tomezzoli A., Ricci F., Pelosi G., Laterza E., et al.: *Prognostic value of histologic classification of advanced stomach cancer: comparative study of Lauren's and Goseki's classifications*. Chir Ital, 49:45-9, 1997.
- Roy P., Piard F., Dusserre-Guion L., Martin L., Michiels-Marzais D., Faivre J.: *Prognostic comparison of the pathological classifications of gastric cancer: a population-based study*. Histopathology, 33:304-10, 1998.
- Hermanek P., Sobin L.J.: *UICC TNM classification of malignant tumors* 4th ed. and 2nd rev. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
- Japanese Research Society for Gastric Cancer: *Japanese classification of gastric carcinoma* Tokyo: Kanehara & CO., LTD., 1995.
- Kaibara N., Iitsuka Y., Kimura A., Kobayashi Y., Hirooka K., Nishidoi H., et al.: *Relationship between area of serosal invasion and prognosis in patients with gastric carcinoma*. Cancer, 60:136-9, 1987.
- Shimoyama S., Shimizu N., Kaminishi M.: *Type-oriented intraoperative and adjuvant chemotherapy and survival after curative resection of advanced gastric cancer*. World J Surg, 23:284-92, 1999.
- Maeta M., Yamashiro H., Saito H., Katano K., Kondo A., Tsujitani S., et al.: *A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3*

or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery*, 125:325-31, 1999.

21) Jatsko G.R., Lisborg P.H., Denk H., Klimpfinger M., Stettuer H: *A 10-year experience with japanese-type radical lymph node dissection for gastric cancer outside of Japan*. *Cancer*, 76:1302-12, 1995.

22) Songun I., Bonenkamp J.J., Hermans J., van Krieken J.H.J.M., van de Velde C.J.H., and Co-operating Investigators of the Dutch Gastric Cancer Trial: *Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer*. *Eur J Cancer*, 32A:433-7, 1996.

23) Yokozaki H., Ito R., Nakayama H., Kuniyasu H., Taniyama K., Tahara E: *Expression of CD44 abnormal transcripts in human gastric carcinomas*. *Cancer Lett*, 83:229-34, 1994.

24) Pinheiro P.S., Van Der Heijden L.H., Coebergh J.W.: *Unchanged survival of gastric cancer in southeastern Netherlands since 1982: result of differential trends in incidence according to Lauren type and subsite*. *Int J Cancer*, 84:28-32, 1999.

Autore corrispondente:

G. de MANZONI
Istituto di Semicistica Chirurgica, I divisione Clinicizzata di
Chirurgia Generale dell'università di Verona
Borgo Trento, Piazzale Stefani, 1
37100 VERONA