

Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani - A.C.O.I.

Italian Hi-Tech Surgical Club - IHTSC

Gastrectomia Laparoscopica per Cancro:

Linee Guida Nazionali ACOI-IHTSC

Sotto l'Egida della Commissione Linee Guida dell'Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani - ACOI e dell'Italian Hi-Tech Surgical Club - IHTSC

Umberto Bracale¹, Giusto Pignata², Marco Maria Lirici³, Cristiano GS Hüscher⁴, Raffaele Pugliese⁵, Giovanni Sgroi⁶, Giovanni Romano⁷, Giuseppe Spinoglio⁸, Monica Gualtierotti⁵, Valeria Maglione⁸, Santiago Azagra⁹, Eiji Kanehira¹⁰, Jun Gi Kim¹¹, Kyo Young Song¹¹

¹ Faculty of Medicine and Surgery. University "Federico II", Naples, Italy

² General and Mini-invasive Surgical Unit. "San Camillo" Hospital, Trento., Italy

³ Department of Surgery, San Giovanni – Addolorata Hospital, Rome, Italy

⁴ Department of Surgery, Casa di Cura "Malzoni", Agropoli, Italy

⁵ Surgery and Videolaparoscopy Department, Niguarda Hospital, Milan, Italy.

⁶ Surgical Oncology Unit. Treviglio Hospital, Bergamo, Italy

⁷ Department of Surgical Oncology C National Cancer Institute G. Pascale, Naples, Italy.

⁸ General and Mini-invasive Surgical Unit. SS Antonio e Biagio Hospital Alessandria, Italy

⁹ Digestive and Endocrine Multidisciplinary Unit (UMADE), Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg

¹⁰ Department of Surgery, Medical Topia Soka, Soka City, Japan

¹¹ The Catholic University of Korea, Seoul, South Korea

Corrisponding Authors details:

Umberto Bracale MD, PhD

Department of General, Vascular and Thoracic Surgery, University of Naples "Federico II". Naples. Italy

Via Pansini n°5. Naples. Italy

Email: umbertobracale@gmail.com

Mobile: +39-339-5720072

On behalf of ACOI

Giusto Pignata, MD

Email: gpignata@libero.it

On behalf of IHTSC

Marco Maria Lirici, MD, FACS

Email: marcomlirici@tiscali.it

Abstract

Le linee Guida sull'utilizzo della Laparoscopia nel trattamento del cancro gastrico sono state pubblicate da diverse società scientifiche internazionali: la principale raccomandazione che emerge da tali linee guida è che la laparoscopia sia utilizzata solo da chirurghi già esperti nella chirurgia gastrica e in altre procedure laparoscopiche complesse.

L'approccio laparoscopico alla chirurgia del cancro gastrico è divenuto sempre più frequente in molti Centri italiani. Sotto l'Egida della Commissione Linee Guida dell'Associazione Chirurghi Ospedalieri Italiani e dell'Italian Hi-Tech Surgical Club - IHTSC, un gruppo di esperti ha analizzato i lavori scientifici, con il più elevato grado di evidenza, pubblicati dal 2003 al 2011, traendo tali linee guida.

La gastrectomia laparoscopica deve essere considerata una procedura sicura con risultati a breve termine migliori e a lungo termine sovrapponibili della chirurgia "open" (Grade A).

Vi è un consenso generale sul fatto che l'approccio laparoscopico al trattamento del cancro gastrico dovrebbe essere utilizzato soltanto da chirurghi già notevolmente esperti nella chirurgia gastrica e in altre procedure laparoscopiche complesse. Inoltre, la prima procedura dovrebbe essere eseguita nell'ambito di un programma di tutoring.

La Laparoscopia Diagnostica è fortemente raccomandata come primo step sia della gastrectomia laparotomica che della laparoscopica (Grade B).

Sono auspicabili ulteriori Trials Randomizzati Controllati che comparino e valutino i risultati oncologici a lungo termine della gastrectomia laparoscopica.

1 Introduzione

1.1 La chirurgia gastrica laparoscopica è stata inizialmente accettata come un appropriato approccio per la gestione della patologia benigna. Recentemente è stata applicata anche per la patologia maligna.

1.2 Oggi è ancora incerto se l'approccio laparoscopico debba essere considerato il metodo standard, con risultati comparabili a quelli della chirurgia open.

Non di meno, vi è un buon livello di evidenza scientifica che ha messo in luce risultati a breve e lungo termine, tali da giustificare una non indiscriminata applicazione clinica.

1.3 Altre Linee Guida Internazionali [1,2] hanno raccomandato l'approccio laparoscopico per il trattamento del cancro gastrico solo da parte di chirurghi con elevata esperienza nella chirurgia gastrica aperta. Tali procedure andrebbero, comunque, svolte nell'ambito di trials randomizzati controllati o in registri nazionali.

2 Procedura Chirurgica

2.1 La laparoscopia dovrebbe essere considerata solo come un approccio alternativo al trattamento chirurgico, cioè un approccio mini-invasivo attraverso il quale la attuale tecnica chirurgica non differisce da quella usata nell'approccio "open".

Dunque, la chirurgia gastrica laparoscopica deve seguire gli stessi principi chirurgici della chirurgia aperta. Ciò è specialmente vero se tale approccio viene applicato alla chirurgia gastrica.

2.2 Il tempo ricostruttivo è ormai ben standardizzato e può essere eseguito in modo identico all'approccio "open". Il tempo ricostruttivo definisce in letteratura due differenti tipi di gastrectomia: "assistita" o "laparoscopicamente-assistita" e "totalmente laparoscopica".

Tutti i tipi di gastrectomia, (totale, subtotale, e parziale) sono stati descritti come fattibili attraverso un approccio laparoscopico. Non di meno, la gastrectomia totale è stata considerata più complessa a causa del tempo di ricostruzione: molti chirurghi ancora oggi esitano nell'eseguire una gastrectomia totale laparoscopica per la paura di possibili complicanze durante il tempo ricostruttivo.

2.2.1 Durante le "gastrectomie assistite", una laparotomia mediana (nella maggior parte dei casi ≤ 10 cm) viene eseguita per completare il tempo ricostruttivo. I più importanti lavori scientifici concernenti questo approccio sono stati condotti in Korea e in Giappone [3].

2.2.2 Durante una procedura "totalmente laparoscopica", il tempo ricostruttivo è integralmente intracorporeo. Una piccola incisione viene eseguita per l'estrazione del pezzo operatorio. Tale procedura richiede particolari capacità da parte dell'operatore,

a causa delle difficoltà associate allo step dell'anastomosi intracorporea. Diverse tecniche ricostruttive sono state riportate in Letteratura: quelle più frequentemente applicate sono la Roux-en-Y con anastomosi latero-laterale meccanica [4,5,6] oppure la "OrVil" nella quale la testina della suturatrice viene inserita attraverso la bocca [7,8].

2.2.3 *La linfektomia rappresenta una parte integrante del tempo demolitivo (Tabella 1).*

2.2.4 Le stazioni linfonodali relativamente più difficili da visualizzare durante una linfektomia laparoscopica sono la n° 14v, 8, 9 e la 11p. Alcune stazioni linfonodali potrebbero essere più facilmente isolate attraverso l'ausilio del robot. Alcuni Istituti hanno implementato l'uso della Gastrectomia Robotica, riportando alcuni vantaggi come la diminuzione del tremore e una visione tridimensionale. Tale opzione potrebbe essere efficace nel produrre gli effetti chirurgici desiderati [10]. Ad oggi, non vi sono dati rilevanti che confermino la superiorità della chirurgia robotica rispetto alla laparoscopica: trials randomizzati controllati che valutino l'utilizzo del sistema robotico sono necessari per valutare l'efficacia della chirurgia robotica sulla gastrectomia laparoscopica.

2.2.5 Non vi sono evidenze sull'uso dei vari sistemi di dissezione e coagulazione che possano dimostrare risultati significativamente differenti. Riguardo al sistema monopolare e bipolare, la dissezione ad ultrasuoni e la coagulazione bipolare possono essere sicure ed efficaci soprattutto nei casi complessi. La scelta sul sistema di dissezione può essere soggetta alle preferenze del chirurgo così come avviene in altre specialità [11].

2.2.6 *La Laparoscopia Diagnostica (DL)* rappresenta il primo step della gastrectomia.

Gioca un importante ruolo nell'evitare laparotomie non necessarie, particolarmente nei casi di cancro avanzato. In una recente review sul valore della DL per pazienti con cancro gastrico, gli Autori hanno identificato 21 articoli pubblicati tra Gennaio 1998 e Dicembre 2009. I risultati hanno dimostrato che la DL ha dimostrato un sostanziale accordo con l'esame istologico definitivo per quanto riguarda il fattore T, mentre meno accurato per il fattore N. Per il fattore M, la DL ha dimostrato una accuratezza, sensibilità e specificità globale rispettivamente tra il 85–98.9%, 64.3–94% e 80–100%. L'uso della DL ha modificato il trattamento chirurgico tra l'8.5 e il 59.6% dei casi, evitando laparotomie inutili tra l'8.5 e il 43.8% dei casi. Gli Autori di questa review hanno concluso che i dati correnti supportano l'uso della DL per tutti i pazienti con cancro gastrico avanzato [12].

2.2.7 *Chirurgia Laparoscopica con singolo accesso.* Esistono aneddotici riferimenti riportati in congressi scientifici o pubblicati come case report riguardanti la chirurgia laparoscopica gastrica per cancro eseguita con singolo accesso [13]. In una recente pubblicazione [14] gli Autori concludono che è tecnicamente ed oncologicamente fattibile se effettuata da esperti in chirurgia mininvasiva ed oncologica, con adeguata familiarità per le procedure con singolo accesso per patologia benigna. Comunque, non siamo convinti che questa tecnica possa diventare accessibile a molti chirurghi. Raccomandiamo, pertanto, la valutazione dei risultati e della costo-efficacia utilizzando trials randomizzati organizzati da centri di riferimento internazionali, con l'approvazione dei rispettivi comitati etici.

3 Sicurezza ed Efficacia della Gastrectomia Laparoscopica

3.1 Sicurezza (Risultati a breve termine)

Per il trattamento dell'early gastric cancer (EGC), una recente metanalisi ha dimostrato che la Gastrectomia Distale Laparoscopica Assistita (LADG) è vantaggiosa rispetto alla Gastrectomia Distale Open (ODG) per una riduzione delle perdite ematiche ed un minore rischio di complicanze (*Livello di Evidenza Ia*) (Tabella 2-3) [15]. Il report intermedio del KLASS trial non ha trovato significative differenze in termini di morbidità e mortalità tra LADG ed ODG [16].

La metanalisi del 2009 di Chen XZ et al. [17] ha comparato la LADG con ODG, analizzando 6 trials randomizzati controllati. Gli Autori hanno riscontrato una minore morbidità post-operatoria (risk ratios=0.61, P=0.01) e un più lungo tempo operatorio [(MD)=86.64 min, P<0.00001] nella LADG, una simile mortalità in entrambe le procedure (risk difference=0.01, P=0.32), e una minore perdita intraoperatoria (MD=-108.33 mL, P=0.001) ed un minor numero di linfonodi asportati (MD=-4.88, P<0.00001) nella LADG. Ancora in favore della LADG, hanno riscontrato un tempo minore richiesto per la rialimentazione di liquidi (MD=-0.48 d, P=0.32) ed una riduzione della degenza ospedaliera (MD=-2.03 d, P=0.14). Risultati simili sono stati pubblicati in una successiva metanalisi [18].

Riguardo al minor numero di linfonodi asportati nella LADG, due aspetti meritano delle riflessioni: il primo è che il minor numero di linfonodi asportati con la LADG, riportato in studi monoistituzionali, è un numero perfettamente adeguato per una corretta linfectomia. Secondariamente, alcuni trials analizzati (pubblicati almeno 10 anni fa) si riferiscono ad un numero molto piccolo di casi, attraverso i quali, la learning curve non era probabilmente ancora adeguata per eseguire una sufficiente linfectomia, che comunque rappresenta il più

complesso “step” chirurgico di questa procedura. Inoltre, il tasso di sopravvivenza riportato da alcuni di questi lavori non appare differente tra le due procedure.

Questi risultati sono stati parzialmente confermati in una precedente metanalisi [19], che ha incluso tre trials randomizzati controllati che hanno comparato LADG e ODG per il trattamento dell’EGC. Le conclusioni di una precedente metanalisi sono state meno positive, nella quale gli Autori stressano la difficoltà di interpretare i dati ottenibili dalla Letteratura e dal limitato numero di trials randomizzati controllati [20]. Una quarta metanalisi [21] (ancora solo sull’EGC) è stata successivamente criticata per l’inclusione di pazienti affetti da cancro gastrico avanzato e trattati con differenti tecniche laparoscopiche.

Non sono state pubblicate metanalisi sui risultati della gastrectomia laparoscopica per cancro gastrico avanzato (AGC).

Nel 2009, Hwang et al. [22] hanno comparato senza randomizzazione la LADG versus l’ODG. Gli Autori hanno concluso che la LADG è una procedure sicura, riproducibile e ripetibili con diversi vantaggi rispetto all’apparuccio aperto (*Livello di Evidenza 4*). Inoltre, riportiamo i risultati di nove studi [4, 23-30] nei quali gli Autori hanno comparato i risultati a breve termine della Gastrectomia Totalmente Laparoscopica (TLG) rispetto alla Gastrectomia Open (OG).

Fino al 2009, sono stati individuati un trial randomizzato e otto *case series* (tre consecutive) con differenti livelli di evidenza (*Evidence Level I-II*). La maggior parte dei pazienti era affetto da cancro gastrico non avanzato, nei quali la gastrectomia subtotale o le resezioni gastriche sono state effettuate con bassi tassi di conversione. Quasi tutti gli Autori hanno concluso che la TLG ha dei buoni risultati a breve termine, simili o migliori rispetto alla OG.

Il più alto livello di evidenza scientifica si evince da un trial randomizzato controllato (*Livello 1b*) [4] riportando i risultati di 59 pazienti (tutti gli stadii), nei quali 29 (49.1%) sono stati sottoposti a OG e 30 (50.9%) a TLG (tutte subtotali). Il numero di linfonodi asportati era 33.4 ± 17.4 nel gruppo OG e 30.0 ± 14.9 nel gruppo LG [P: non significativo (NS)]; la mortalità perioperatoria era il 6.7% (2 pazienti) nel gruppo OG e il 3.3% (1 paziente) nel gruppo LG (P: NS); la morbidità era rispettivamente il 27.6% e il 26.7% (P: NS). Gli Autori concludono che la TLG è sicura e riproducibile, con risultati a breve termine uguali alla OG. Inoltre riportano alcuni benefici della chirurgia laparoscopica in termini di ridotte perdite ematiche, minor tempo per la ripresa dell'alimentazione e una degenza ospedaliera più breve. Gli stessi Autori hanno riportato una analisi retrospettiva di 100 pazienti sottoposti a procedura laparoscopica per cancro gastrico. Concludono che la TLG con linfectomia estesa per EGC e cancro avanzato, è fattibile, sicura ed oncologicamente efficace [31].

In contrasto, solo una serie di pazienti consecutivi non randomizzati [30] hanno riportato un aumentato rischio di condurre resezioni non curative per l'AGC. Gli Autori hanno riscontrato un doppio tasso di resezioni R1 nei pazienti sottoposti a TLG rispetto all'OG per i tumori di stadio pT3. Comunque, riguardo a qualsiasi differenza tra LAG e TLG, una recente metanalisi ha concluso che non ci sono importanti differenze tra i due approcci in termini di morbidità, mortalità ed estensione della linfectomia [32].

3.1.2 Efficacia (Risultati a lungo termine)

Come precedentemente accennato, non esistono lavori di alto livello di evidenza scientifica che riportino i risultati a lungo termine delle gastrectomie laparoscopiche assistite.

Alcuni studi hanno retrospettivamente comparato i risultati tra pazienti trattati laparoscopicamente e con approccio “open” (*Evidence Level III*). Lee et al. [33] non hanno riscontrato differenze nel tasso di sopravvivenza tra i due gruppi nel trattamento dell’EGC (tasso di sopravvivenza globale a 5 anni: ODG vs. LADG, 94.9% vs. 95.9%, rispettivamente). Nel 2009 Hwang et al. [22] hanno riportato un tasso di recidiva del 13% nei pazienti con AGC trattati con LADG (follow-up medio 23.6 mesi). In una interessante analisi retrospettiva [34], la sopravvivenza libera da malattia a 3 anni dopo LADG, in 173 pazienti con EGC e in 24 pazienti con AGC, era rispettivamente del 98.8% e del 79.1%. Recentemente un altro studio retrospettivo [35] ha riportato buoni risultati a lungo termine dopo LAG (totale e subtotale) per AGC. La sopravvivenza libera da malattia per gastrectomia laparoscopica totale e subtotale era rispettivamente di 81.4% e del 72.2% (follow-up medio 21.5 mesi).

Non tutti i lavori qui citati riportano risultati a lungo termine nella Gastrectomia Totalmente Laparoscopica. Solo pochi comparano dei casi “open” con casi laparoscopici, spesso con follow-up limitati [4, 25, 27-29, 35]. Hüscher et al. hanno pubblicato l’unico studio randomizzato e prospettico con un follow-up di 5 anni (*Livello di Evidenza Ia*) [4]. Gli Autori riportano una sopravvivenza globale e libera da malattia nei due gruppi (OG vs. TLG) rispettivamente di 55.7% versus 54.8% e 58.9% versus 57.3%. Concludono che la TLG è una procedura oncologicamente sicura con risultati a breve termine equivalenti all’OG.

Con un più basso livello di evidenza, gli stessi Autori riportano i risultati a lungo termine di 100 pazienti consecutivi sottomessi a gastrectomia totale e subtotale laparoscopica per cancro. Concludono che la sopravvivenza globale era simile a quella osservata in chirurgia “open” [31], come anche riportato da Azagra e colleghi [36].

Weber et al. hanno pubblicato uno studio con un follow-up medio di 18 mesi. Non hanno riscontrato differenze nel tasso di sopravvivenza [27], in accordo con Strong et al. [29] che hanno riportato una sopravvivenza libera da malattia di 36 mesi senza differenze statisticamente significative tra OG e TLG (P=0.9). Infine, Tanimura et al. [28] concludono in uno studio comprendente 235 TLG e 200 OG che la TLG potrebbe essere una valida opzione curativa per stadii cT2N0 o inferiori.

4 Analisi dei Costi

In una recente analisi costo-beneficio, il costo per una gastrectomia distale open era di 6,637 dollari USA comparato ai 7,586 dollari per la LADG . Inoltre a questa differenza di 949 dollari, l’uso di materiale monouso incideva per ulteriori 1500 dollari rispetto all’OG. Concludono che nell’odierno sistema sanitario giapponese la LADG rispetto alla OG è associata a minori benefici economici per l’ospedale [37].

5 Altri Commenti

5.1 Va fatto notare che i lavori con le casistiche più numerose sono stati condotti in Istituzioni dell’Asia, nelle quali il cancro gastrico è diagnosticato in stadi di malattia più precoci, per le ben note politiche di screening e dove l’approccio laparoscopico risulta ampiamente impiegato.

In tali Paesi, la diagnosi precoce permette un approccio “Tailored” al trattamento chirurgico del cancro gastrico, focalizzandosi soprattutto sulle procedure mini-invasive, con l’obiettivo di migliorare la qualità di vita del paziente.

Nei Paesi occidentali, dove l’AGC ha una più alta incidenza, il management del cancro gastrico è stato caratterizzato dal massimo sforzo nell’aumentare le diagnosi precoci, e nel migliorare la sopravvivenza a lungo termine con un approccio multidisciplinare. Come conseguenza, la chirurgia laparoscopica per il cancro gastrico non ha avuto la diffusione sperata. E’ pur vero che, negli ultimi anni, la chirurgia laparoscopica per cancro gastrico sta vedendo, anche nei Paesi occidentali, un maggiore accoglimento sia da parte dei chirurghi che dei pazienti. Comunque mancano ancora studi prospettici su larga scala [29].

5.2 La maggior parte delle pubblicazioni con buon livello di evidenza riguardano studi sulla Gastrectomia laparoscopica distale assistita nell’EGC. Per avere un’idea del rapporto tra gastrectomie laparoscopiche totali e subtotali, uno studio Koreano multicentrico condotto tra il 1998 e il 2005 in 10 ospedali ha riportato che solo 131 su 1,485 pazienti sono stati sottoposti a gastrectomia laparoscopica totale [3].

6 Resoconto Finale

6.1 La gastrectomia laparoscopica è una procedura sicura con risultati a breve termine migliori e a lungo termine equivalente rispetto alla gastrectomia “open” (Grade A) (*Tabella 4*). Raccomandiamo, in accordo con altre linee guida internazionali [1,2], l’uso dell’approccio laparoscopico per il trattamento del cancro gastrico solo da chirurghi già esperti in chirurgia gastrica “open” e in altre procedure avanzate laparoscopiche.

Riteniamo che la prime procedure andrebbe eseguite all'interno di un programma di tutoring. Inoltre, essendo una chirurgia particolarmente difficile con una lunga curva di apprendimento, andrebbe eseguita in ospedali con una elevata casistica nella chirurgia laparoscopica, come raccomandato da altre linee guida internazionali [38].

6.2 La DL è fortemente raccomandata come primo step chirurgico con l'intento di evitare laparotomie non necessarie (Grade B).

6.3 La TLG e la LAG hanno simili risultati a breve termine (Grade B). Raccomandiamo la conduzione di Trials randomizzati controllati, per valutare possibili differenze tra TLG e LAG.

6.4 Ulteriori Trials randomizzati controllati sono necessari per valutare eventuali vantaggi a lungo termine della LAG rispetto all'ODG.

Ringraziamenti: Si ringrazie l'Italian Hi-Tech Surgical Club per l'assistenza editoriale e il panel internazionale di Esperti (Santiago Azagra, Eiji Kanehira, Jun Gi Kim, Kyo Young Song) per l'importante contributo nella stesura finale delle Linee Guida.

References

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of oesophageal and gastric cancer. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006 Jun. 69 p. ISBN 1 899893598
2. Laparoscopic Gastrectomy for cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence. July 2008 ISBN 1-84629-753-2
3. Shiraishi N, Yasuda K, Kitano S. Laparoscopic gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 167–76.
4. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Recher A, Ponzano C. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2005 Feb;241(2):232-7.
5. R. Pugliese, D. Maggioni, F. Sansonna, I. Scandroglia, G. C. Ferrari, S. Di Lernia, A. Costanzi, J. Pauna, P. de Martini, Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. *Surg Endosc* (2007) 21: 21–27
6. Bracale U, Marzano E, Nastro P, Barone M, Cuccurullo D, Cutini G, Corcione F, Pignata G. Side-to-side esophagojejunostomy during totally laparoscopic total gastrectomy for malignant disease: a multicenter study. *Surg Endosc.* 2010 Oct;24(10):2475-9. Epub 2010 Apr 16.
7. Jeong O, Park YK. Intracorporeal circular stapling esophagojejunostomy using the transorally inserted anvil (OrVil) after laparoscopic total gastrectomy. *Surg Endosc.* 2009 Nov;23(11):2624-30
8. Sakuramoto S, Kikuchi S, Futawatari N, Moriya H, Katada N, Yamashita K, Watanabe M. Technique of esophagojejunostomy using transoral placement of the pretilted anvil head after laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Surgery.* 2010 May;147(5):742-7. Epub 2009 Sep 5.

9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) Gastric Cancer (2011) 14:113–123
10. Kim MC, Heo GU, Jung GJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer: surgical techniques and clinical merits. Surg Endosc. 2010 Mar;24(3):610-5. Epub 2009 Aug 18.
11. Rimonda R, Arezzo A, Garrone C, Allaix ME, Giraudo G, Morino M. Electrothermal bipolar vessel sealing system vs. harmonic scalpel in colorectal laparoscopic surgery: a prospective, randomized study. Dis Colon Rectum 2009 Apr; 52(4): 657-61
12. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Law C, Coburn NG. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. Gastric Cancer. 2011 Jun 11. [Epub ahead of print]
13. Sasaki A, Koeda K, Nakajima J, Obuchi T, Baba S, Wakabayashi G. Single-incision laparoscopic gastric resection for submucosal tumors: report of three cases. Surg Today. 2011 Jan;41(1):133-6. Epub 2010 Dec 30
14. Ozdemir BA, Thomas RL, Soon Y. Single-Port Laparoscopic Subtotal Gastrectomy With D1 {alpha} Lymphadenectomy. Surg Innov. 2011 Mar 11.
15. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, Aoki T, Minami M, Hirakawa K.J A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. Gastrointest Surg. 2010 Jun;14(6):958-64. Epub 2010 Mar 31.
16. Kim HH, Hyung WJ, Cho GS, Kim MC, Han SU, Kim W, Ryu SW, Lee HJ, Song KY. Morbidity and mortality of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for gastric cancer: an interim report--a phase III multicenter, prospective, randomized Trial (KLASS Trial). Ann Surg. 2010 Mar;251(3):417-20.

17. Chen XZ, Hu JK, Yang K, Wang L, Lu QC. Short-term evaluation of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for predictive early gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009 Aug;19(4):277-84.
18. Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, Azuma T, Fujimoto S, Oba H, Aoki T, Minami M, Hirakawa K. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2010 Jun;14(6):958-64. Epub 2010 Mar 31.
19. Yakoub D, Athanasiou T, Tekkis P, Hanna GB. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: is it an alternative to the open approach? *Surg Oncol.* 2009 Dec;18(4):322-33. Epub 2008 Oct 14. Review.
20. Memon MA, Khan S, Yunus RM, Barr R, Memon B. Meta-analysis of laparoscopic and open distal gastrectomy for gastric carcinoma. *Surg Endosc.* 2008 Aug;22(8):1781-9. Epub 2008 Apr 25.
21. Hosono S, Arimoto Y, Ohtani H, Kanamiya Y. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2006;12:7676e83.
22. Hwang SI, Kim HO, Yoo CH, Shin JH, Son BH. Laparoscopic-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Endosc.* 2009 Jun;23(6):1252-8. Epub 2008 Oct 15.
23. Lee WJ, Wang W, Chen TC, Chen JC, Ser KH. Totally laparoscopic radical BII gastrectomy for the treatment of gastric cancer: a comparison with open surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008 Aug;18(4):369-74.
24. Song KY, Park CH, Kang HC, Kim JJ, Park SM, Jun KH, Chin HM, Hur H. Is totally laparoscopic gastrectomy less invasive than laparoscopy-assisted gastrectomy?: prospective, multicenter study. *J Gastrointest Surg.* 2008 Jun;12(6):1015-21. Epub 2008 Feb 7.

25. Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, Scandroglio I, Ferrari GC, Di Lernia S, Costanzi A, Pauna J, de Martini P. Total and subtotal laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2007 Jan;21(1):21-7. Epub 2006 Oct 9.
26. Dulucq JL, Wintringer P, Stabilini C, Solinas L, Perissat J, Mahajna A. Laparoscopic and open gastric resections for malignant lesions: a prospective comparative study. *Surg Endosc.* 2005 Jul;19(7):933-8. Epub 2005 May 12.
27. Weber KJ, Reyes CD, Gagner M, Divino CM. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for malignant disease. *Surg Endosc.* 2003 Jun;17(6):968-71. Epub 2003 Mar 28.
28. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Kishida S, Nishikawa M, Ogata A, Osugi H. Laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Endosc.* 2005 Sep;19(9):1177-81. Epub 2005 Jul 28.
29. Strong VE, Devaud N, Allen PJ, Gonen M, Brennan MF, Coit D. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for adenocarcinoma: a case-control study. *Ann Surg Oncol.* 2009 Jun;16(6):1507-13. Epub 2009 Apr 4.
30. Sarela AI. Entirely laparoscopic radical gastrectomy for adenocarcinoma: lymph node yield and resection margins. *Surg Endosc.* 2009 Jan;23(1):153-60. Epub 2008 Jul 17.
31. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, Brachini G, Binda B, Di Paola M, Ponzano C. Totally laparoscopic total and subtotal gastrectomy with extended lymph node dissection for early and advanced gastric cancer: early and long-term results of a 100-patient series. *Am J Surg.* 2007 Dec;194(6):839-44.
32. Bracale U, Rovani M, Bracale M, Pignata G, Corcione F, Pecchia L. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Meta-analysis of short-term outcomes. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2011 May 30

33. Lee JH, Yom CK, Han HS. Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2009 Aug;23(8):1759-63. Epub 2008 Dec 5.
34. Hwang SH, Park do J, Jee YS, Kim MC, Kim HH, Lee HJ, Yang HK, Lee KU. Actual 3-year survival after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer. *Arch Surg.* 2009 Jun;144(6):559-64.
35. Lee J, Kim W Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: analysis of consecutive 106 experiences. *J Surg Oncol.* 2009 Dec 15; 100(8):693-8.
36. Azagra JS, Ibañez-Aguirre JF, Goergen M, Ceuterick M, Bordas-Rivas JM, Almendral-López ML, Moreno-Elola A, Takiédine M, Guérin E. Long-term results of laparoscopic extended surgery in advanced gastric cancer: a series of 101 patients. *Hepatogastroenterology.* 2006 Mar Apr;53(68):304-8.
37. Hoya Y, Taki T, Tanaka Y, Yano H, Hirabayashi T, Okamoto T, Kashiwagi H, Yanaga K. Disadvantage of operation cost in laparoscopy-assisted distal gastrectomy under the national health insurance system in Japan. *Dig Surg.* 2010;27(5):343-6. Epub 2010 Sep 14. Review.
38. Guidelines on Gastric Cancer. Italian Ministry of Health. <http://www.iss.it/lgac/docu/cont.php?id=275&lang=1&tipo=32>