



**Sapienza Università di Roma
Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**XXIX CICLO DI DOTTORATO IN
TECNOLOGIE AVANZATE IN CHIRURGIA**

**CHIRURGIA ROBOTICA *VERSUS* OPEN
NEL TRATTAMENTO DELL'ADENOCARCINOMA
GASTRICO**

Tesi di Dottorato

**Relatore:
Prof. Vito D'Andrea**

**Dottoranda:
Dott.ssa Alessia Biancafarina**

**Correlatore:
Dott. Graziano Ceccarelli**



Anno Accademico 2015-2016

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 3
MATERIALI E METODI	pag. 6
TECNICA CHIRURGICA	pag. 8
ANALISI STATISTICA	pag. 21
RISULTATI	pag. 23
DISCUSSIONE	pag. 32
CONCLUSIONI	pag. 42
BIBLIOGRAFIA	pag. 44

INTRODUZIONE

Il cancro gastrico rappresenta la quinta più comune neoplasia al mondo e la terza causa di morte per tumore, dopo il tumore del polmone e del fegato, con una sopravvivenza compresa tra il 5 e il 90% in relazione allo stadio della malattia [1,2].

L'incidenza e la mortalità per cancro gastrico sono andate, globalmente, progressivamente diminuendo, nelle ultime sette decadi [3].

Tuttavia, mentre l'incidenza dell'istotipo intestinale, a prevalente localizzazione distale, è globalmente diminuita, quella dell'istotipo diffuso, a localizzazione prossimale, è andata aumentando, a partire dagli anni '70, particolarmente nei paesi Occidentali.

L'incidenza del tumore, sito-specifica, varia ampiamente in relazione a geografia, razza e condizioni socio-economiche, essendo il cancro gastrico a sede distale, prevalente istotipo intestinale maggiormente frequente nei paesi in via di sviluppo, presso la popolazione nera, di sesso maschile, correlato con

abitudini alimentari (elevata assunzione di sale, carni e pesce conservati, trattati, speziati o affumicati) ed infezione cronica da *Helicobacter Pylori*, ed il cancro a sede prossimale, prevalente istotipo diffuso, a maggiore incidenza nei paesi industrializzati, presso la popolazione bianca, nelle classi più agiate, riconoscendo tra i principali fattori rischio il reflusso gastro-esofageo e l'obesità [4].

Il trattamento chirurgico rimane al momento la sola opzione terapeutica ad intento curativo.

La resezione gastrica, associata alla linfadenectomia D2, rappresenta il gold standard terapeutico.

L'approccio chirurgico tradizionale, chirurgia a cielo aperto, ha rappresentato per decenni, e rappresenta tuttora, la tecnica chirurgica più diffusa.

Sebbene, infatti, sia passato quasi un trentennio dalla nascita della laparoscopia, e tale metodica abbia visto crescere il consenso e l'entusiasmo dei chirurghi e dei pazienti, l'applicazione della tecnica alla chirurgia gastrica ha mostrato una scarsa diffusione.

L'approccio mini-invasivo è rimasto limitato prevalentemente ai centri ad alto volume di patologia gastrica e consolidata esperienza in chirurgia mini-invasiva.

I limiti tecnici propri della laparoscopia, visione bidimensionale e rigidità degli strumenti, rendono, infatti, estremamente complessi alcuni step chirurgici, come la linfectomia D2 o il confezionamento dell'anastomosi esofago-digiunale nelle gastrectomie totali.

La tecnologia robotica ha visto le prime applicazioni alla chirurgia gastrica oncologica a partire dal 2003.

L'indicazione alla chirurgia mini-invasiva robotica è stata inizialmente limitata alle forme di Early Gastric Cancer.

Tuttavia, con l'aumentare dell'esperienza degli operatori e l'acquisizione di dati sull'adeguatezza della linfectomia e dei margini di resezione, l'indicazione al trattamento mini-invasivo della patologia gastrica oncologica è stata estesa anche ai tumori T2-T3.

Consentendo il superamento delle difficoltà tecniche della laparoscopia, grazie alla visione tridimensionale, all'articolazione degli strumenti e all'acquisizione di una maggiore ergonomia per il chirurgo, la robotica ha, di fatto, aperto la strada al trattamento mini-invasivo dei tumori dello stomaco.

MATERIALI E METODI

Nel mese di Ottobre 2013, è stato elaborato un database prospettico, in cui sono stati inclusi tutti i pazienti sottoposti a chirurgia per adenocarcinoma gastrico, presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale dell'Ospedale San Donato, in Arezzo, nel periodo compreso tra Ottobre 2013 e Luglio 2016.

Nel database sono stati, inoltre, inseriti i dati, raccolti retrospettivamente, relativi ai pazienti operati nel periodo Settembre 2012-Settembre 2013.

Complessivamente 145 pazienti sono trattati per neoplasia gastrica, presso la nostra Unità Operativa, nel periodo Settembre 2012-Luglio 2016.

Di questi, 12 sono stati sottoposti a procedure palliative, per malattia metastatica diffusa, e 133 ad intervento chirurgico con intento curativo (R0/R1).

Dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale, 92 sono stati trattati con tecnica open, mentre 41 sono stati sottoposti a gastrectomia robotica.

I due gruppi di pazienti non stati randomizzati e la scelta della tecnica è stata fatta in relazione a: stadiazione pre-operatoria, sono stati esclusi dall'approccio robotico i casi di sospetta infiltrazione di organi adiacenti (T4), esperienza del chirurgo, nella tecnica open o robotica, preferenze paziente e classe di rischio anestesilogico, essendo stati esclusi gli ASA 4, a priori, dall'approccio robotico.

Tutti i pazienti sono stati trattati da chirurghi di consolidata esperienza, rispettivamente, in chirurgia gastrica tradizionale, per il gruppo open, e in chirurgia mini-invasiva robotica, per il gruppo robotico.

Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia oncologica e la sicurezza della tecnica robotica, confrontata con la tecnica open.

Sono stati raccolti dati demografici (età, sesso, BMI, ASA), patologici (istotipo, sede e dimensioni del tumore, linfonodi asportati), perioperatori (procedura eseguita, tempo operatorio, perdite ematiche, complicanze post-operatorie e mortalità a 30 giorni) e follow-up oncologico.

TECNICA CHIRURGICA

La resezione chirurgica rappresenta, attualmente, per il paziente affetto da carcinoma gastrico, l'unica modalità di trattamento che offra una possibilità di guarigione.

Ciononostante, il tasso di sopravvivenza a 5 anni, dopo sola chirurgia, è di appena il 20-50% [4].

Il recente miglioramento delle terapie oncologiche neoadiuvanti, da un lato, e delle tecniche resettive endoscopiche dall'altro, ormai approvate nel panorama chirurgico internazionale, per il trattamento di casi selezionati di Early Gastric Cancer, ha comportato inevitabilmente una revisione critica dell'atto chirurgico, sia relativamente al timing, che alla demolizione d'organo e all'estensione della dissezione linfonodale.

L'adequatezza dell'estensione della linfadenectomia è argomento che ha visto, a lungo, divisi gli autori giapponesi dagli autori occidentali.

L'alto expertise degli autori giapponesi nella chirurgia gastrica, dovuto all'alta incidenza della patologia neoplastica, è l'elemento base dell'ampia diffusione delle linfadenectomie

estese, D2 estesa o D3, unitamente alla convinzione che ad una maggior demolizione linfonodale corrispondesse un miglior controllo locale della malattia e, quindi, una maggior sopravvivenza.

Nei paesi Occidentali viceversa, America ed Europa, ad incidenza medio-bassa, il minor expertise da un lato e il rischio di severe comorbidità dall'altro, si è tradotto per decenni in un atteggiamento meno demolitivo, trovando ampio consenso la linfadenectomia D1.

Il punto nodale è l'individuazione dell'appropriata linfadenectomia, per un determinato paziente e un determinato stadio clinico, che consenta un ottimale controllo locale della malattia, aumentando la sopravvivenza, senza incidere significativamente su morbidità e mortalità.

Negli anni '90 venne condotto, dal Dutch Gastric Cancer Group, un contestato trial randomizzato di confronto tra linfadenectomia D1 e D2, le cui conclusioni furono che, a fronte di una morbi-mortalità maggiore, la linfadenectomia D2 non dava risultati oncologici superiori alla D1 [5].

Lo studio venne contestato a causa della scarsa esperienza dei chirurghi nella dissezione linfonodale D2 e, del resto, gli stessi autori, dieci anni dopo, dovettero ammettere che, al follow up a

lungo termine, la sopravvivenza nei casi di D1 era inferiore rispetto ai casi di D2 [6].

Nel 2014 il Gruppo Italiano di Ricerca contro il Cancro Gastrico (GIRCG) pubblica i risultati di un trial randomizzato di comparazione tra D1 e D2, vedendo coinvolti solo chirurghi esperti di chirurgia gastrica e linfadenectomia D2 [7].

Ne emerge che, solo i casi in cui la linfadenectomia D2 sia associata a resezione della milza e della coda pancreatica (tecnica da alcuni autori preferita per accedere ai linfonodi dell'ilo splenico) morbidità e mortalità sono superiori alla D1 (essendo sovrapponibili nei casi D2 spleen e pancreas preserving) a fronte di una sopravvivenza che, con la sola eccezione dei casi T1 (EGC) risulta significativamente superiore nella D2 rispetto alla D1 (38% vs 59%).

Una probabile sintesi, dunque, tra l'orientamento giapponese e l'orientamento occidentale è rappresentato dalla linfadenectomia D2 spleen preserving e pancreas preserving, laddove evidentemente tali organi non debbano essere asportati en bloc per infiltrazione neoplastica [8].

Le linfettomie D3 e D4, nella pratica clinica, sono state ormai praticamente abbandonate, essendosi compreso che la presenza

di metastasi linfonodali in queste stazioni corrisponde a malattia metastatica a distanza [9].

Nella nostra Unità Operativa, ogni paziente affetto da adenocarcinoma gastrico riceve un'accurata valutazione multidisciplinare da parte di un team composto dal chirurgo, oncologo, radioterapista, anatomopatologo ed endoscopista/gastroenterologo, al fine di proporre al singolo malato, la più appropriata strategia terapeutica.

GASTRECTOMIA MINI-INVASIVA ROBOTICA: Il paziente è posto in posizione supina, in lieve anti-Trendelenburg, gambe divaricate.

Un materassino in gel è posto sul tavolo operatorio per ridurre le pressioni sulle prominenze ossee; ulteriori cuscinetti in gel sono applicati su spalle e gomiti del paziente.

Gli arti superiori sono posti lungo il corpo e dei gambali a compressione intermittente sono applicati agli arti inferiori.

Un accesso arterioso ed un'eventuale accesso venoso centrale vengono posizionati dall'anestesista prima di iniziare la procedura, in quanto la presenza del carrello robotico alla testa del paziente, renderà più difficili eventuale manovre anestesilogiche invasive durante l'intervento.

L'intervento comincia con una fase di laparoscopia esplorativa, previa induzione dello pneumoperitoneo con tecnica chiusa, con ago di Verres in ipocondrio sinistro, o aperta mediante posizionamento del trocar di Hasson in ombelico, secondo le preferenze del chirurgo.

Nel caso di creazione dello pneumoperitoneo con ago di Verres, per un ingresso del primo trocar sotto visione è possibile utilizzare dei trocar monouso trasparenti, con punta smussa, di recente introduzione in commercio, in cui è possibile introdurre l'ottica.

L'ottica viene generalmente posizionata in sede sovraombelicale o epigastrica, in relazione alla conformazione del paziente e al tipo di procedura da eseguire.

In caso di paziente longilineo o di programma chirurgico di gastrectomia totale, l'ottica viene posta in sede epigastrica, mentre in caso di paziente brachitipo o di procedura di gastrectomia subtotale, l'ottica viene preferenzialmente posta in sede periombelicale.

Ciò al fine di ottimizzare la visione con l'ottica 30°, che viene preferenzialmente utilizzata in chirurgia generale.

Due ulteriori trocars vengono posizionati in sede sottocostale destra e sinistra, per eseguire manovre di esplorazione e valutare sede e dissociabilità della neoplasia.

Una volta esclusa ascite o carcinosi peritoneale, eventuali secondarietà epatiche sfuggite alla diagnostica pre-operatoria o infiltrazione di altri organi, si può proseguire con l'approccio mini-invasivo robotico.

Si posizionano due o tre trocars robotici, a seconda che si disponga del sistema Da Vinci® a tre o quattro bracci.

Nel caso si utilizzino i quattro bracci, il trocar già utilizzato per l'ottica laparoscopica, da 12 mm o da 8 mm (quest'ultimo compatibile solo con il più recente sistema Da Vinci Xi®, dotato di ottica da 8 mm) accoglie l'ottica robotica.

A differenza dell'ottica laparoscopica, l'ottica robotica è dotata di due canali visivi, con due fonti luce separate, in cui la fusione delle immagini fornisce all'operatore, seduto alla console, una reale visione tridimensionale.

Un trocar robotico da 8 mm è posto in fianco sinistro.

Esso sarà il braccio operativo di destra dell'operatore.

Un ulteriore trocar operativo è posto in pararettale destra, mentre il trocar per il quarto braccio robotico, destinato alla divaricazione o alla trazione, è posto in sede sottocostale destra .

Due trocars laparoscopici accessori sono posti, rispettivamente, in pararettale sinistra, poco sopra l'ombelicale trasversa, e in fianco destro.

L'accessorio sinistro è in genere da 12 mm, per poter introdurre, da parte dell'assistente al tavolo operatorio, stapler e punti di sutura, mentre l'accessorio destro è generalmente da 5 mm.

Posizionati tutti i trocars, viene avvicinato, dall'infermiere di sala operatoria, il carrello robotico, che viene posto alla testa del paziente.

I bracci robotici vengono agganciati ai trocars robotici (docking) e l'aiuto si posiziona tra le gambe divaricate del paziente, mentre l'assistente si colloca alla destra del paziente.

L'operatore si siede alla console e prende il controllo dei due bracci operativi e del quarto braccio, che può muovere solo in maniera alternata con il braccio operativo di sinistra.

Gastrectomia subtotale D2: Lo scollamento colo-epiploico viene eseguito da destra verso sinistra come in open.

L'aiuto trazona, con pinza atraumatica, il colon trasverso verso il basso, mentre l'assistente sostiene l'omento verso l'alto.

In questa fase l'operatore alla console lavora con il dissektore a ultrasuoni nel braccio operativo destro e una pinza atraumatica,

Cadière, nel braccio operativo sinistro, mentre il quarto braccio è posizionato a divaricare il lobo sinistro del fegato.

La dissezione del grande omento procede fino al livello individuato per la sezione gastrica.

Con l'exeresi del grande omento vengono asportati i linfonodi del gruppo 4.

Lo scollamento colo-epiploico, a volte, può essere eseguito durante la fase esplorativa laparoscopica, per poter accedere alla retrocavità degli epiploon ed escludere una infiltrazione pancreatica della neoplasia.

Si procede quindi all'identificazione dei vasi gastro-epiploici destri, che vengono legati separatamente tra clip Hem-o-lok.

Queste possono essere applicate dall'aiuto, o dall'operatore stesso, attraverso un apposito applicatore robotico di clip.

Con la legatura all'origine dei vasi gastro-epiploici destri vengono asportati i linfonodi del gruppo 6.

A questo punto, l'assistente trazona lo stomaco verso il basso per agevolare l'apertura del piccolo epiploon.

Viene identificata l'arteria epatica propria e si procede all'asportazione dei linfonodi del gruppo 8 e 12 a (Fig.1).

Scendendo dall'alto verso il basso si individua l'origine dell'arteria gastrica destra che viene sezionata tra clip.

Con questa manovra vengono asportati i linfonodi del gruppo 5.

Si completa quindi l'esposizione della prima porzione duodenale.

Il duodeno deve essere preparato e sezionato 1 cm a valle del piloro.

La sezione avviene con suturatrice meccanica, carica intestinale (blu).

Come in open, anche in chirurgia robotica può essere effettuato un affondamento manuale del moncone duodenale.

Tale manovra è agevolata dall'endowrist degli strumenti robotici, vale a dire, dall'articolazione all'estremità di cui sono dotati tutti gli strumenti, ad eccezione del dissektore ad ultrasuoni, che consente di riprodurre fedelmente i movimenti dell'operatore attraverso i master della console.

I 7 gradi di libertà degli strumenti robotici consentono, a differenza della laparoscopia, di riprodurre la gestualità della chirurgia aperta con sicurezza e ripetibilità e di eseguire, con approccio mini-invasivo, procedure chirurgiche complesse.

Sezionato il duodeno, lo stomaco è ribaltato verso l'alto e mantenuto in posizione, con il quarto braccio robotico.

Si accede al tripode per completare la linfectomia D2.

La vena gastrica sinistra, che generalmente attraversa a ponte il tripode, viene sezionata tra clip.

Vengono quindi asportati i linfonodi del gruppo 9 e del gruppo 11, lungo il decorso dell'arteria splenica.

Si prepara quindi e si seziona all'origine, tra clip, l'arteria gastrica sinistra e vengono asportati quindi i linfonodi del gruppo 7.

L'asportazione dei linfonodi paracardiali destri e sinistri completa la linfektomia D2.

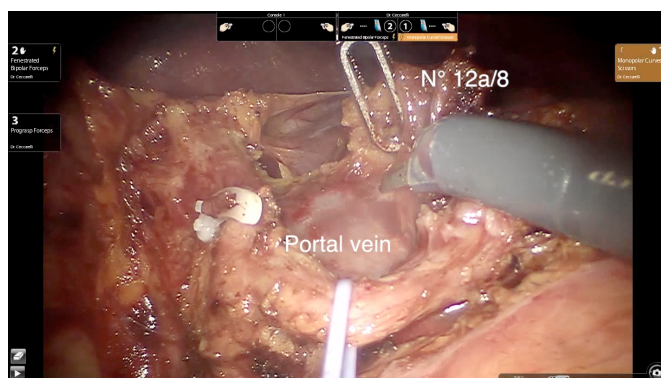


Fig. 1 Linfoadenectomia D2

Si procede quindi alla sezione dello stomaco, almeno 5 cm a monte della neoplasia.

La sezione viene fatta con suturatrice lineare, carica oro.

In genere sono necessarie due o tre ricariche per completare la trancia.

Il pezzo, ora libero, può essere posto in un maxibag e posizionato sopra al fegato per essere estratto al termine della fase ricostruttiva, oppure può essere estratto immediatamente, attraverso l'allargamento del trocar per l'ottica o mediante minilaparotomia di servizio.

Nel caso si utilizzi una minilaparotomia di servizio, attraverso la stessa è possibile confezionare, per via extracorporea, l'anastomosi al piede d'ansa e una volta richiusa la breccia e reindotto lo pneumoperitoneo, confezionare con il robot, l'anastomosi gastro-digiunale.

Qualora si decida di estrarre il pezzo solo alla fine della procedura, si prosegue con l'individuazione dell'ansa da sezionare, con suturatrice meccanica, e con il montaggio, per via antecolica, dell'anastomosi gastrodigiunale latero-laterale.

L'anastomosi, realizzata sulla parete posteriore dello stomaco, può essere seguita per via meccanica o manuale.

Si esegue una breccia con uncino monopolare sull'ansa, sul versante antimesenterico, e sulla parete posteriore del moncone gastrico e si introducono le due branche della suturatrice.

Confezionata l'anastomosi, la breccia viene chiusa manualmente.

Nel caso si decida di confezionare l'anastomosi per via manuale con il robot, viene eseguita un'apertura ampia su moncone gastrico e sull'ansa digiunale e realizzata una sutura continua posteriore e anteriore.

Di recente introduzione e di grande ausilio nelle procedure mini-invasive, sono delle suture autobloccanti, realizzate in monofilamento, conformato a spina di pesce, che impedisce lo

scivolamento del filo, assicurando la tenuta della sutura, dall'inizio fino al termine della continua.

Da ultimo, viene confezionato il piede dell'ansa con tecnica meccanica.

Il maxibag, contenente stomaco e omento, viene estratto attraverso un allargamento periombelicale del trocar ottico.

Due drenaggi vengono posizionati, sfruttando gli orifizi dei trocar in sede periduodenale e posteriormente all'anastomosi gastro-digiunale.

Sotto visione si estraggono i trocars per verificare che non vi siano sanguinamenti e si procede alla sintesi delle brecce.

Gastrectomia totale D2: La preparazione dello stomaco si completa con la sezione dei vasi gastrici brevi e la liberazione del fondo gastrico.

Vengono in tal modo asportati i linfonodi 4sa.

Si procede, quindi, con una delicata dissezione spleen-preserving dei linfonodi distali dell'arteria splenica (11d) e dell'ilo splenico (10).

Viene quindi inciso il legamento freno-esofageo e mobilizzato l'esofago addominale, dissecando i pilastri disframmatici.

In questa fase, vengono asportati i linfonodi paracardiali destri e sinistri (gruppi 1 e 2).

L'esofago viene retropassato con loop in silicone o fettuccia in stoffa, in modo da agevolarne la trazione da parte dell'aiuto.

Si apre, quindi, l'emicirconferenza anteriore dell'esofago con forbice robotica fredda, si posiziona la testina di una suturatrice circolare, introdotta attraverso l'allargamento di un trocar accessorio, e si comincia a confezionare la borsa di tabacco, in monofilamento, attorno alla testina (Fig. 2).

Viene completata la sezione dell'esofago sull'emicirconferenza posteriore e chiusa la borsa di tabacco.

L'incudine della suturatrice circolare è introdotta nell'ansa efferente, esteriorizzata attraverso la breccia precedentemente utilizzata per introdurre la testina.

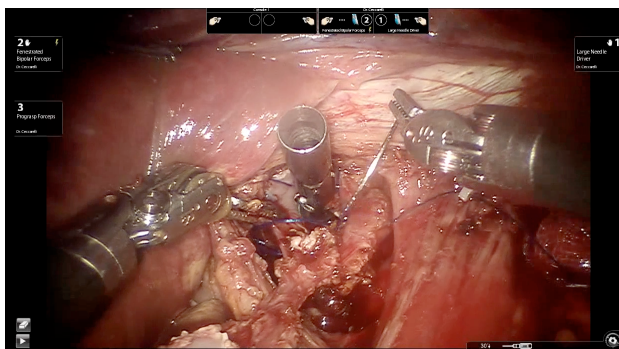


Fig. 2 Confezionamento manuale della borsa di tabacco esofagea

Confezionata l'anastomosi esofago-digiunale termino-laterale, il cul di sacco dell'ansa è resecato con suturatrice lineare.

Il ripristino della continuità digestiva è completato con entero-entero anastomosi latero-laterale meccanica.

ANALISI STATISTICA

I due gruppi di pazienti, sottoposti a gastrectomia con approccio open e robotico, rispettivamente 92 e 41, sono stati comparati per le seguenti variabili: età, sesso, BMI, rischio ASA, anno della procedura, tipo di procedura, modalità di confezionamento dell'anastomosi (Roux o Billroth II), tipo istologico, dimensioni e stadio della neoplasia ed eventuale trattamento neoadiuvante.

Al fine di eliminare il bias della disomogeneità dei campioni, dovuto alla possibile differenza di stadiazione, essendo i T4 esclusi, a priori, dall'approccio robotico o di caratteristiche demografiche (esclusione degli ASA 4 dalla mini-invasiva) è stato utilizzato il sistema del matching statistico Propensity Score [10].

Criteri di esclusione dal matching sono stati: procedure maggiori associate alla resezione gastrica, per infiltrazione di organi contigui o per neoplasia sincrona o procedure eseguite con una tecnica e non con l'altra (4 casi di resezione polare superiore e 2 wedge resection eseguite solo nel gruppo open).

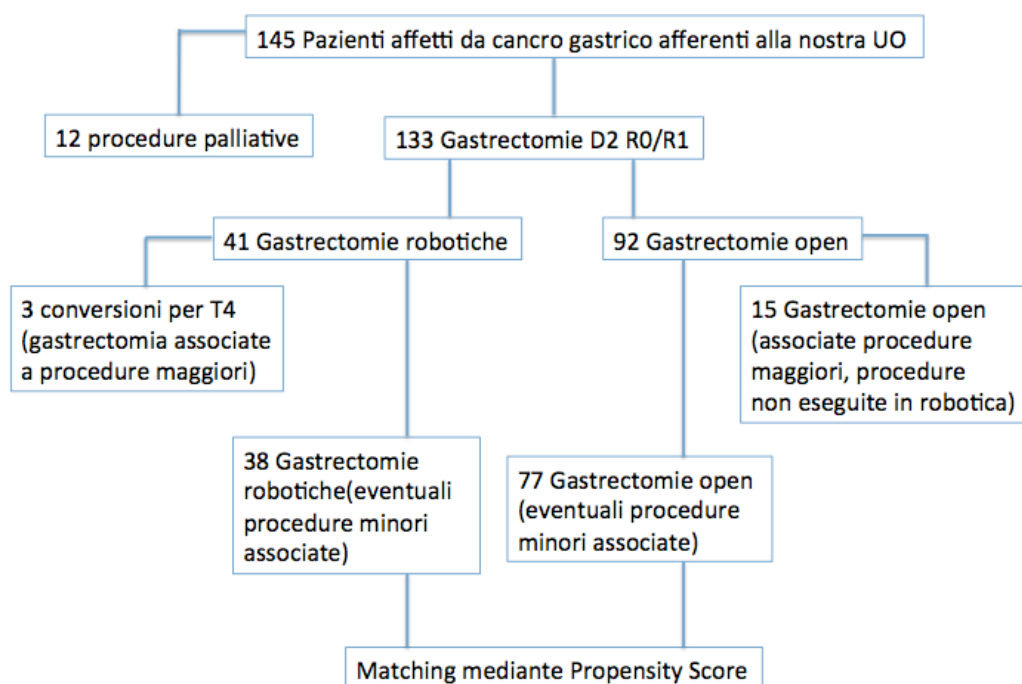
Sono stati inclusi invece i casi di gastrectomia associati a: resezione epatica minore per malattia metastatica (max 3 metastasi sincrone), splenectomia, colecistectomia e altre procedure minori.

I due gruppi di confronto sono risultati pertanto composti da 38 casi per il gruppo robotico e 77 per il gruppo open di controllo.

L'abbinamento dei casi, è stato fatto attraverso il metodo "Nearest neighbor matching"[11], che consente di appaiare le unità con Propensity Score più vicino.

Ne sono risultati due gruppi omogenei di 17 casi ciascuno.

L'analisi statistica dei risultati è stata fatta utilizzando il Software statistico SPSS ®, mentre per il calcolo delle curve di sopravvivenza è stato utilizzato il metodo Kaplan-Meier [12].



RISULTATI

Il matching statistico dei due gruppi, effettuato secondo il Propensity Score, per le variabili demografiche, patologiche e operatorie, ha elaborato due gruppi omogenei di 17 pazienti ciascuno.

Sample Sizes

	Control	Treated
All	77	38
Matched	17	17
Unmatched	60	21
Discarded	0	0

Overall balance test (Hansen & Bowers, 2010)

	chisquare	df	p.value
Overall	13,185	23,000	,948

Relative multivariate imbalance L1 (Iacus, King, & Porro, 2010)

	Before matching	After matching
Multivariate imbalance measure L1	1,000	1,000

I criteri demografici di inclusione per il calcolo del Propensity Score sono stati: Età, sesso, rischio ASA e BMI.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti dei due gruppi sono riportate in tabella 1.

Tabella 1. Dati demografici

Variabile	Robotica (n=17)	Open (n=17)
Sesso		
Maschi	11	9
Femmine	6	8
Età	74	75
ASA		
1	2	3
2	6	6
3	9	8

Nessun paziente del gruppo open è stato sottoposto a trattamento neoadiuvante.

I casi potenzialmente arruolabili per lesione localmente avanzata, sono stati scartati per età avanzata e condizioni generali scadute.

2 pazienti del gruppo robotico, in entrambi i casi con lesioni localmente avanzate (T3-T4), hanno eseguito chemioterapia neoadiuvante con buona risposta, venendo pertanto arruolati per l'approccio mini-invasivo.

Le procedure eseguite per il gruppo robotico e il gruppo open di controllo sono riportate in tabella 2.

Tabella 2. Dati Operatori

Variabile		Robotica (n=17)	Open (n=17)
Procedura			
	Degastrogastrectomia	2	2
	Gastrectomia totale	6	3
	Gastrectomia subtotale	9	12
Conversioni(cause)	Sanguinamento	1	
	Aderenze	1	
	Lesione localmente avanzata	1	
Tempo Operatorio(minuti)		295	160

Dall'analisi statistica è emerso che la chirurgia robotica è associata ad un tempo operatorio statisticamente maggiore rispetto alla chirurgia open (mediana 295 minuti vs 160 minuti, $p<0,05$).

Deve essere tuttavia considerato che nel gruppo robotico sono state eseguite 4 procedure associate: 2 metastasectomie del II segmento epatico (di cui una in corso di degastrogastrectomia, l'altra durante gastrectomia subtotale), una colecistectomia e una exeresi di cisti ovarica, mentre non vi sono state procedure associate nel gruppo open selezionato da matching statistico come controllo.

L'adeguatezza della resezione, espressa in termini di negatività dei margini chirurgici e di numero di linfonodi asportati, sebbene appropriata in entrambi i gruppi, mostra un risultato migliore per

la chirurgia robotica, con una differenza statisticamente significativa nel numero dei linfonodi asportati (25 vs 19 $p<0,05$)

E' stato ottenuto un margine di resezione negativo nel 100% dei casi open e nel 94% dei casi robotici.

1 caso di gastrectomia totale robotica è risultato R1 per margine radiale <1 mm. Si trattava di un tumore localmente avanzato (IIIC), il cui trattamento chirurgico non ha tuttavia richiesto la conversione (Tabella 3).

Tabella 3. Dati Anatomo-patologici

Variabile	Robotica(n=17)	Open(n=17)
Stadio		
I	6	10
II	5	5
III	5	2
IV	1	0
Istologia		
Intestinale	13	14
Diffuso	3	2
Scarsam. differenziato	1	1
Sede tumore		
Cardias	2	2
Corpo	3	3
Antro	10	11
Moncone gastrico	2	1
Rx	0	0
R0	16	17
R1	1	0
Linfonodi	25	19

I risultati a breve termine non evidenziano differenze statisticamente significative in termini di canalizzazione, alimentazione per os e degenza post-operatoria (tabella 4).

Questo dato, in apparente contraddizione con la letteratura che attribuisce alla chirurgia mini-invasiva una più rapida canalizzazione e una minor degenza [13,14,15], è da attribuire alla scelta di non modificare la strategia post-operatoria.

In entrambi i gruppi, il controllo radiologico dell'anastomosi, gastro-digiunale o esofago-digiunale, con mezzo di contrasto per os, è stato eseguito in IV-V giornata, con successiva ripresa dell'alimentazione.

Tabella 4. Analisi statistica mediante SPSS

	Procedura	N	Media	Deviazione std.	Errore std. Media
BMI	Laparotomia	17	23,412	2,8076	,6809
	Robotica	17	23,588	4,0475	,9817
Unità Emazie trasfuse	Laparotomia	17	,41	,795	,193
	Robotica	17	,35	,862	,209
N°linfonodi	Laparotomia	17	18,88	8,358	2,027
	Robotica	17	25,65	9,842	2,387
Dolore (scala VRS)	Laparotomia	17	2,06	,556	,135
	Robotica	17	2,24	,664	,161
Alimentazione	Laparotomia	17	4,41	,507	,123
	Robotica	17	5,00	,866	,210
Canalizzazione gas	Laparotomia	17	4,29	1,105	,268
	Robotica	16	4,38	,957	,239
Canalizzazione feci	Laparotomia	17	5,53	1,463	,355
	Robotica	17	5,47	1,179	,286
Degenza	Laparotomia	17	8,47	1,375	,333
	Robotica	17	9,18	1,811	,439
Timing inizio CHT adiuvante (giorni)	Laparotomia	2	52,50	10,607	7,500
	Robotica	4	68,50	6,952	3,476

Un trend favorevole per la robotica, sebbene non statisticamente significativo, emerge nelle perdite ematiche.

Il numero complessivo di emazie trasfuse nel gruppo open è 7, mentre per il gruppo robotico è 6, con 4 pazienti trasfusi nel primo gruppo e 3 nel secondo.

In entrambi i gruppi, il numero massimo di emazie trasfuse è stato 3.

In particolare, non si sono verificati sanguinamenti di parete su trocar nel gruppo robotico.

Relativamente alle complicanze post-operatorie, non vi sono differenze tra i due gruppi.

Si sono verificate complicanze mediche in 4 pazienti in entrambi i gruppi.

In tutti i casi open e in 3 casi robotici si è trattato di complicanze respiratorie (versamento pleurico/polmonite), mentre 1 caso robotico ha presentato un'infezione urinaria.

Tutti i casi sono stati trattati con sola terapia medica, potendo quindi essere classificate le complicanze come classe I e II di Clavien-Dindo [16].

Non vi sono state complicanze chirurgiche, ad eccezione del sanguinamento, e nessuno dei pazienti è stato sottoposto a reintervento.

In particolare il tasso di fistola è 0 per entrambi i gruppi.

E' stato inoltre paragonato l'intervallo intercorso tra l'intervento e l'inizio della chemioterapia adiuvante, nell'ipotesi che l'approccio robotico consentisse un più rapido recupero del paziente e un più precoce accesso alla terapia adiuvante e un possibile vantaggio nella sopravvivenza.

Tuttavia, pur avendo osservato un tale trend nella nostra esperienza clinica, l'analisi dei dati dei due gruppi selezionati con matching statistico, non evidenzia differenze statisticamente significative.

E' stato eseguito il follow up di tutti i pazienti di entrambi i gruppi.

Il follow up medio è stato di 22 mesi (3-45).

Il 94% (16/17) dei pazienti del gruppo open e l'88% (15/17) del gruppo robotico risultano vivi, liberi da malattia.

1 paziente del gruppo robotico, dopo 6 mesi dall'intervento ha sviluppato una recidiva di parete su trocar ed è stato trattato con exeresi chirurgica. Ad un follow up ulteriore di 38 mesi è libero da malattia.

1 paziente del gruppo open di controllo e 2 pazienti del gruppo robotico sono deceduti.

Il caso open e uno dei casi robotici sono deceduti per recidiva di malattia, mentre il secondo caso robotico è deceduto per malattia cardiovascolare 5 mesi dopo l'intervento.

Si trattava di paziente cardiopatica, sottoposta a degastrogastrectomia, trasfusa nel post-operatorio per sanguinamento.

Dall'analisi delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi (Tabelle 5-6).

Tabella 5 Overall Survival

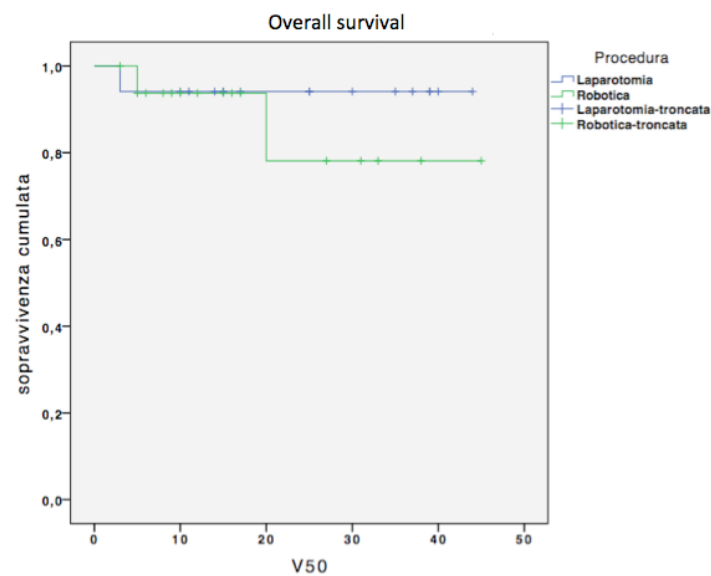
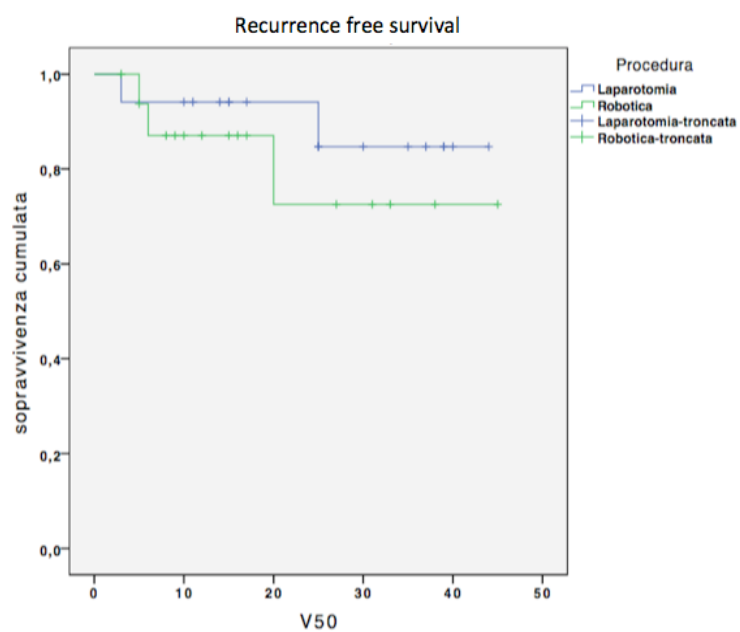


Tabella 6. Recurrence Free Survival



DISCUSSIONE

L'approccio mini-invasivo alla patologia neoplastica dello stomaco è stato descritto per la prima volta nel 1994 da Kitano.

Si trattava di gastrectomia distale laparoscopica, con ricostruzione secondo Billroth I, per early gastric cancer[17].

Nei 20 anni a seguire sono state investigate la sicurezza e l'appropriatezza oncologica dell'approccio laparoscopico alla chirurgia gastrica per cancro, sebbene solo le forme di cancro gastrico superficiale, afferenti a centri ad alto volume e consolidata esperienza laparoscopica, abbiano beneficiato del trattamento mini-invasivo.

I limiti tecnici propri della laparoscopia, visione bidimensionale e rigidità degli strumenti, rendono, infatti, estremamente complessi alcuni step chirurgici come l'asportazione dei linfonodi extragastrici (7-12) e il confezionamento dell'anastomosi esofago-digiunale, nelle gastrectomie totali.

Le esperienze pubblicate di gastrectomia laparoscopica riguardano, infatti, prevalentemente procedure di gastrectomia

distale, per early gastric cancer, trattate con linfadenectomia D1 o D1+.

Nel 2008 Memon pubblica una metanalisi che mette a confronto le tecniche di gastrectomia distale open e laparoscopica, analizzando quattro trial randomizzati, pubblicati dal 2002 al 2007, per un totale di 162 pazienti, di cui 82 trattati in laparoscopia e 80 trattati con tecnica open [18].

Vengono confrontati dati perioperatori (durata dell'intervento, perdite ematiche, numero di linfonodi asportati, ripristino dell'alimentazione per os, degenza, morbi-mortalità) ed oncologici (recidiva tumorale).

Dalla metanalisi emerge che l'unica variabile associata ad un vantaggio, statisticamente significativo, della laparoscopia rispetto alla chirurgia open è rappresentata dalle perdite ematiche, a fronte di una maggior durata dell'intervento e di un minor numero di linfonodi asportati e quindi di un potenziale peggior controllo locale della malattia.

Relativamente alle altre variabili analizzate, dalla metanalisi non emergono differenze statisticamente significative, sebbene ci sia un trend favorevole alla laparoscopia riguardo il ripristino dell'alimentazione per os, degenza e tasso di complicanze.

Con l'eccezione del lavoro di Huscher [19], che include nella casistica anche pazienti con cancro gastrico avanzato, gli studi analizzati nella metanalisi sono focalizzati sul trattamento dell'EGC, mentre l'unica procedura laparoscopica che viene comparata con la tecnica open è la gastrectomia distale.

Ne emerge che le difficoltà proprie della laparoscopia, da un lato rendono estremamente complessa la diffusione della tecnica nella gastrectomia totale, limitata all'esperienza di chirurghi eccezionalmente "skilled" in chirurgia mini-invasiva e centri ad alto volume di chirurgia gastrica, e dall'altro concorrono a mantenere alto il livello di perplessità e resistenza all'estensione della metodica al trattamento delle forme localmente avanzate.

Le linee del Japanese Gastric Cancer Association, nella 4° versione, 2014 [20] considerano la laparoscopia un'opzione terapeutica sicura ed oncologicamente corretta, solo per le neoplasie in stadio I, mentre le linee guida italiane elaborate dal GIRC nel 2015, seppur ammettendo la fattibilità della procedura laparoscopica applicata alle forme di cancro gastrico avanzato, emersa da studi preliminari, ne ribadiscono la mancanza di dati relativi all'appropriatezza oncologica, enfatizzando nel contempo la mancanza di una validazione

scientifica per la gastrectomia totale laparoscopica, metodica ancora non standardizzata negli steps più complessi [21].

L'introduzione della chirurgia robotica, nei primi anni 2000, restituendo al chirurgo la visione tridimensionale, offrendo un'articolazione intraddominale degli strumenti (7 gradi di libertà) e migliore ergonomia, ha lasciato intravedere la possibilità di superare i limiti tecnici della laparoscopia nella chirurgia gastrica, soprattutto nel trattamento delle neoplasie prossimali, con indicazione alla gastrectomia totale, ampliando potenzialmente il volume di pazienti suscettibili di trattamento mini-invasivo.

La prima casistica di gastrectomia robotica viene pubblicata nel 2003 da Giulianotti [22].

Si tratta di una casistica iniziale di 18 casi di gastrectomia robotica D2, dai risultati sostanzialmente sovrapponibili ad un gruppo open di controllo, che consente agli autori di enfatizzare la fattibilità e la sicurezza dell'applicazione della tecnologia robotica a procedure complesse di chirurgia oncologica, aprendo di fatto la strada ad altre esperienze, nel panorama nazionale e internazionale, di approccio robotico alla chirurgia gastrica.

L'attenzione viene focalizzata sulla riproducibilità e standardizzabilità degli steps chirurgici, grazie al superamento delle difficoltà tecniche proprie della laparoscopia, come visione bidimensionale, rigidità degli strumenti, che lavorano con movimenti paradossi, e scarsa ergonomia per il chirurgo.

Così, con l'aumentare dell'esperienza dei chirurghi e le implementazioni tecniche del sistema robotico (da Vinci ®) che nel corso degli anni hanno portato all'avvicinarsi di generazioni sempre più sofisticate, sia nel sistema visivo (visione ad alta definizione per l'operatore alla console e gli assistenti al tavolo) che nello strumentario disponibile (introduzione del dissettore ad ultrasuoni, applicatore di clip, suturatrice robotica) i risultati, a breve e medio termine, della chirurgia gastrica robotica cominciano ad essere comparati con la chirurgia open e laparoscopica.

Nel 2010 Caruso pubblica uno studio comparativo, utilizzando il metodo caso-controllo, tra due gruppi omogenei di pazienti sottoposti a chirurgia robotica e open per cancro gastrico superficiale e avanzato, rispettivamente in un centro di riferimento per la chirurgia mini-invasiva robotica e in un centro ad alto volume di chirurgia gastrica e consolidata esperienza open [23].

Lo studio compara 29 pazienti sottoposti a chirurgia robotica con 120 pazienti operati con tecnica open, essendo ciascun paziente robotico comparato con più pazienti open aventi le stesse caratteristiche.

I dati perioperatori evidenziano un risultato sovrapponibile in termini di linfonodi asportati e un miglior risultato per la robotica in termini di radicalità (margini negativi nel 100% vs 98%) e perdite ematiche, con un dato statisticamente significativo a favore della robotica ($p < 0,01$).

Nella nostra esperienza, la chirurgia robotica è associata ad una maggiore accuratezza, rispetto alla chirurgia open, nella dissezione linfonodale.

Dall'analisi statistica dei risultati dei due gruppi, open e robotico, messi a confronto, emerge che nel 100% dei casi, in entrambi i gruppi, la procedura è risultata oncologicamente radicale (R0/R1), ma il numero di linfonodi asportati nel gruppo robotico è maggiore, con significatività statistica, rispetto al gruppo open.

Questo risultato è probabilmente dovuto all'accuratezza della dissezione e la precisione dei movimenti, favoriti dalla visione tridimensionale, dall'articolazione intraddominale degli strumenti e da una buona ergonomia per il chirurgo.

Una metanalisi, pubblicata da Marano nel 2013, compara i risultati a breve termine della gastrectomia robotica con la gastrectomia open e laparoscopica.

La metanalisi include 7 lavori non randomizzati per un totale di 1697 pazienti di cui 404 sottoposti a gastrectomia robotica, 718 sottoposto a chirurgia open e 845 trattati in laparoscopia. Sono inclusi sia casi di Early Gastric Cancer che di Advanced Gastric Cancer e vengono analizzati i dati perioperatori.

Ne emerge che la chirurgia robotica è associata ad un migliore risultato, in termini di degenza post-operatoria e perdite ematiche, rispetto alla chirurgia open, decorso sovrapponibile e minori perdite ematiche rispetto alla laparoscopia, probabilmente grazie ad una maggiore precisione nei movimenti e accuratezza nella dissezione [24].

Nella nostra casistica, sebbene il numero di pazienti comparati con matching statistico sia esiguo, (17 robotici vs 17 open) nel gruppo robotico si evidenzia un trend favorevole, in termini di perdite ematiche e necessità di trasfusioni post-operatorie, rispetto al gruppo open.

Questo dato potrebbe tradursi in guadagno in termini di recurrence free (RFS) e overall survival (OS), poiché è ormai dimostrato l'impatto negativo delle emotrasfusioni

sull'outcome oncologico in diverse neoplasie, tra cui il cancro del colon-retto, le neoplasie della prostata e della vescica e il cancro gastrico, indipendentemente dallo stadio della malattia [25, 26].

Reim analizzando un gruppo di 610 pazienti sottoposti a chirurgia gastrica curativa (R0M0) dimostra che, a parità di stadiazione, i pazienti trasfusi hanno un aumentato rischio di recidiva di malattia e di morte, sebbene solo l'impatto sull'overall survival raggiunga significatività statistica [27].

Dai risultati a breve termine emerge pertanto che la gastrectomia robotica è una tecnica sicura e oncologicamente corretta (adeguatezza dei dati anatomo-patologici) che consente, potenzialmente, di estendere il numero di pazienti trattabili con approccio mini-invasivo, superando le difficoltà tecniche della laparoscopia ed offre un vantaggio dimostrato in termini di perdite ematiche sia dal confronto con la chirurgia open che rispetto alla laparoscopia.

Riguardo i risultati a lungo termine, probabilmente data la recente diffusione della metodica, le pubblicazioni sono ancora scarse.

Il lavoro di Caruso [23] riporta risultati oncologici comparativi a medio termine per i due gruppi (follow up medio per il gruppo robotico di 25 ± 15 mesi).

Non vengono evidenziate differenze statisticamente significative in termini di overall survival.

Nel 2016 Nakauchi [28] pubblica i risultati di uno studio comparativo retrospettivo tra un gruppo di pazienti sottoposti a gastrectomia robotica (84) e un gruppo di pazienti sottoposti a trattamento laparoscopico (437) operati nello stesso periodo (gennaio 2009-dicembre 2012).

I risultati oncologici a lungo termine seguono un follow up medio di 40,5 per il gruppo robotico e 42,2 mesi per quello laparoscopico.

Vengono riportati risultati sovrapponibili in termini di recurrence free survival e overall survival.

Non vi è differenza statisticamente significativa nei risultati dei due gruppi, mentre da un'analisi multivariata dell'OS, comprendente età, tipologia di resezione e linfadenectomia, stadio, complicanze, durata della degenza e recidiva emerge che il solo fattore indipendente correlato con la sopravvivenza è la recidiva tumorale insorta entro i 3 anni.

Del resto, fattori chirurgici come perdite ematiche e complicanze post-operatorie, con particolare riferimento alla fistola pancreatica, risultano associati, ad un'analisi multivariata, al recurrence free survival.

Il tasso di fistola pancreatica riportato per il gruppo robotico e quello laparoscopico è rispettivamente 0 e 4,3% e sebbene questo dato non raggiunga significatività statistica, gli autori ipotizzano che l'accuratezza del gesto robotico nella dissezione, potrebbe aver favorito la riduzione di tale complicanza e potenzialmente concorrere ad un miglioramento dell'outcome oncologico a lungo termine.

La nostra casistica, sebbene limitata ad un follow up a medio termine, e ad un numero esiguo di pazienti selezionati per matching statistico, evidenzia risultati sovrapponibili in termini di overall survival e disease free survival.

CONCLUSIONI

L'approccio robotico, alla chirurgia gastrica per neoplasia, si diffonde nel panorama internazionale solo nell'ultimo decennio.

La prospettiva di offrire un superamento delle difficoltà e dei limiti tecnici che laparoscopia incontra nella chirurgia maggiore, suscita l'entusiasmo di molti autori.

Visione tridimensionale, articolazione degli strumenti, buona ergonomia per il chirurgo, consentono di eseguire con accuratezza e precisione di movimenti, step complessi in chirurgia mini-invasiva, come la dissezione linfonodale e il confezionamento dell'anastomosi esofago-digiunale, riproducendo l'accuratezza tecnica della chirurgia open.

Studi comparativi tra la chirurgia robotica e la chirurgia open riportano risultati sovrapponibili in termini di radicalità oncologica e dissezione linfonodale tra le due metodiche [29].

La nostra esperienza conferma l'appropriatezza oncologica dell'approccio robotico con un risultato migliore, statisticamente significativo, nella dissezione linfonodale (numero di linfonodi asportati).

La letteratura internazionale concorda nell'attribuire migliori risultati negli outcomes perioperatori alla chirurgia robotica rispetto alla open.

Nella nostra esperienza la chirurgia robotica offre un vantaggio in termini di perdite ematiche e trasfusioni post-operatorie.

Sui risultati a lungo termine c'è ancora carenza di dati in letteratura, data la diffusione, relativamente recente della metodica.

La nostra casistica, pur limitata ad un follow up a medio termine, riporta risultati sovrapponibili in termini di Overall Survival e Recurrence Free Survival, confermando l'appropriatezza oncologica dell'approccio robotico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E368
2. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132:1133-1145
3. Crew DK, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *W J Gastroenterol* 2006. January 21;12(3):354-362
4. Sabiston. Trattato di chirurgia. I Edizione Italiana. Capitolo 43; pagine 837-867
5. Hartgrink HH, van der Welde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken J, Meyer S, Plukker JT. Extended LN dissection for gastric cancer: who may benefit? Final result of the randomised nationwide Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069-2077.

6. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical Treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-449.
7. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101:23-31
8. EMC, Tecniche Chirurgiche Addominale. I 40-330 B
9. Garg PK, Jakhetiya A, Sharma J, Ray MD, Pandey D. Lymphadenectomy in gastric cancer: contentious issues. *World J Gastrointest Surg* 2016; 8(4): 294-300.
10. Austin OC. An introduction to Propensity Score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behavioral Research* 2011; 46:339-424.
11. Stuart EA. Matching methods for casual interference: a review and a look forward. *Stat Sci* 2010; 25(1):1-21
12. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *IJAR* 2010; 1(4):274-278

13. Stratman J, van der Wielen N, Cuesta AM, de Lange-de Klerk ESM, Jansma E, van der Peet DL. Minimally Invasive versus open total gastrectomy for gastric cancer:a systematic review and meta-analysis of short-term outcomes and completeness of resection. *W J Surg* 2016; 40:148-157
14. Kostakis ID, Alexandru A, Armeni E, Damaskos C, Kouraklis G, Diamantis T, Tsigris C. Comparison between minimally invasive and open gastrectomy for gastric cancer in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Scan J Surg* 2016 Feb 29. Epub ahead of print
15. Yang Y, Wang G, He J, Wu F, Ren S. Robotic gastrectomy versus open gastrectomy in the treatment of gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016 Sep 20. Epub ahead of print
16. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlathen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2):186-196

17. Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K.
Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. Surg
Laparosc Endosc.1994; 4:146-148
18. Memon Ma, Khan S, Yunus RM, Marr R, Memon B.
Meta-analysis of laparoscopic and open distal
gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Endosc 2008;
22:1781-1789
19. 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 randomized prospective trial. Ann Surg
2005; 241(2): 232-237
20. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric
Cancer Guidelines 4th Edition. Gastric Cancer 2016. Jun
24. Epub ahead of print
21. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni
P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli
U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli
M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacomuzzi
S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura
G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa
F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio

- GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F.
The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG)
guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015.
Gastric Cancer. 2016 Jun 2 Epub ahead of print
22. Giulianotti PC, Coratti A, Angelini M, Sbrana F, Cecconi S, Balestracci T, Caravaglios G. Robotics in General surgery: personal experience in a large community hospital. Arch Surg 2003 Jul; 138:777-784
23. Caruso S, Patriti A, Marrelli D, Ceccarelli G, Ceribelli C, Roviello F, Casciola L. Open vs robot-assisted laparoscopic gastric resection with D2 lymph node dissection for adenocarcinoma: a case-control study. Int J Med Robot 2011 Dec;7(4):452-458
24. Marano A, Choi YY, Hyung WJ, Kim YM, Kim J, Noh SH. Robotic versus laparoscopic versus open gastrectomy: a meta-analysis. J Gastric Cancer 2013; 13(3):136-148
25. Jagoditsch M, Pozgainer P, Klinder A, Tschmelitsch J. Impact of blood transfusion on recurrence and survival after rectal cancer surgery. Dis Colon Rectum 2006; 49(8):1116-1130.

26. Cata JP, Lasala J, Pratt G, Feng L, Shah JB. Association between perioperative blood transfusions and clinical outcomes in patients undergoing bladder cancer surgery: a systematic review and meta-analysis study. *J Blood Transfus*. 2016;2016:9876394.
27. Reim D, Strobi AN, Buchner C, Schirren R, Mueller W, Lupp P, Pauler Ankerst D, Friess H, Novotny A. Perioperative trasfusion of leukocyte depleted blood products in gastric cancer patients negatively influences oncologic outcome. A retrospective propensity score weighted analysis on 610 curatively resected gastric cancer patients. *Medicine* (2016) 95:29
28. Nakauchi M, Suda K, Susumu S, Kadoya S, Inaba K, Ishida Y, Uyama I. Comparison of the long-term outcomes of robotic radical gastrectomy for gastric cancer and conventional laparoscopic approach: a single institutional retrospective cohort study. *Surg Endosc* 2 April 2016. Epub ahead of print
29. Liao G, Chen J, Ren C, Li R, Du S, Xie G, Deng H, Yang K, Yuan Y. Robotic versus open gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysy. *PLoS One* 2013; 8(12):e81946.

*La mia stima e un profondo ringraziamento vanno
al Prof. Salvatore Sorrenti, per avermi appoggiata nella
scelta del Dottorato e guidata in questi anni,
al Prof. Vito D'Andrea, per avermi accompagnata lungo
il mio percorso formativo,
al Dott. Graziano Ceccarelli, per la fiducia riposta in me
negli anni e per i suoi insegnamenti,
al Dott. Roberto Montalti, per il tempo e la pazienza
dedicati ad aiutarmi nel calcolo del Propensity Score,
al Prof. Gianluca Costa, per la preziosa collaborazione
nell'analisi statistica dei risultati,
alla Dott.ssa Barbara Frezza, per il meticoloso lavoro di
raccolta dei dati di follow-up.*