

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E**  
**FARMACEUTICHE**



**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E**  
**CHIRURGIA**  
**ANNO ACCADEMICO 2021-2022**

**TESI DI LAUREA**

**“ Robotic versus Laparoscopic Gastrectomy:  
outcomes analysis in patients with gastric cancer ”**

**Relatore:**

*C.mo Prof. Giovanni Camerini*

**Correlatore:**

*C.mo Prof. Gregorio Santori*

**Candidato:**

*Gabriele Drago*



## SOMMARIO

<b>1. INTRODUZIONE.....</b>	<b>6</b>
1.1 Dati Epidemiologici.....	6
1.2 Classificazione.....	8
1.3 Clinica e Diagnosi.....	10
1.4 Prevenzione e Terapia.....	12
<b>2. CHIRURGIA MINI-INVASIVA.....</b>	<b>17</b>
2.1 La tecnica laparoscopica .....	17
2.2 La chirurgia robotica.....	19
2.3 L'impiego della chirurgia robotica nel carcinoma gastrico: indicazioni all'intervento.....	26
<b>3. MATERIALI E METODI.....</b>	<b>32</b>
3.1 Reclutamento dei gruppi.....	33
3.2 Confronto tra i due gruppi.....	34
3.3 Descrizione della popolazione.....	34
3.4 Gastrectomia Robotica .....	36
▪ Gastrectomia subtotale .....	39
▪ Gastrectomia totale .....	41
3.5 La classificazione delle complicazioni post-operatorie secondo Clavien Dindo.....	43
3.6 L'analisi statistica dei dati.....	46
<b>4. RISULTATI DELLO STUDIO.....</b>	<b>48</b>
<b>5. DISCUSSIONE.....</b>	<b>58</b>
<b>6. CONCLUSIONI.....</b>	<b>60</b>

**7. BIBLIOGRAFIA.....62**

## ABSTRACT

**Introduzione e Scopo dello studio:** i vantaggi della chirurgia robotica, come la visione in 3D, la stabilità di visione, l'articolabilità degli strumenti, la demoltiplicazione dei movimenti che vengono filtrati dall'hardware, con conseguente maggior precisione del gesto chirurgico, sono fondamentali per superare tutte le limitazioni della chirurgia laparoscopica. Tuttavia, malgrado il continuo aumento dell'utilizzo delle piattaforme robotiche in chirurgia addominale, è ancora scarsa la letteratura che confronti i risultati delle due tecniche.

**Metodi:** questo è uno studio retrospettivo-osservazionale monocentrico, condotto su una casistica di 81 pazienti affetti da cancro gastrico, 46 trattati con approccio video-laparoscopico (VIDEO), e 35 con approccio robotico (ROBOT).

**Risultati:** la durata degli interventi, espressa in minuti, è risultata significativamente inferiore nel gruppo VIDEO  $294.78 \pm 50.0$ , rispetto al gruppo ROBOT,  $350.14 \pm 71.51$  ( $p=0.00068$ ). Anche la degenza postoperatoria è risultata inferiore nel gruppo VIDEO,  $10.04 \pm 3.33$  giorni, rispetto a quello ROBOT,  $13.17 \pm 5.94$  giorni ( $p=0.0086$ ). L'incidenza di complicazioni postoperatorie gravi, ( $\geq 2$  secondo la classificazione di Clavien Dindo), è stato significativamente più alta nel gruppo laparoscopico rispetto a quello robotico ( $p=0.01$ ). Il confronto delle curve di sopravvivenza non ha dimostrato una superiorità della chirurgia robotica.

**Conclusioni:** i nostri risultati dimostrano che l'approccio robotico è efficace e sicuro nel trattamento del carcinoma gastrico, con risultati, nel breve termine, migliori rispetto a quello laparoscopico.

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Epidemiologia

Il carcinoma gastrico rimane attualmente uno dei tumori dominanti a livello mondiale e, sebbene la sua incidenza abbia subito una graduale diminuzione nel corso delle ultime decadi, rappresenta ancora un'importante problematica per la salute globale per la mortalità associata. Nel mondo è al sesto posto come patologia tumorale e la quarta causa di morte relativa al cancro, responsabile di almeno 100.000 morti ogni anno in Europa. È circa due volte più frequente nell'uomo, e più comune negli over 60. La sua incidenza presenta una forte variazione geografica con picchi osservati nei paesi dell'Asia dell'est, principalmente in Cina, Corea, Giappone e in alcune regioni dell'est Europa e dell'America del Sud, mentre una incidenza più bassa è osservata in Nord America e Africa. Globalmente circa il 70% dei tumori gastrici si è visto prevalere nei paesi in via di sviluppo.

[1]

Il declino della diffusione del tumore gastrico è stato attribuito al rallentamento che la diffusione dell'infezione di *Helicobacter Pylori* ha subito, ma anche ai progressi fatti nella conservazione degli alimenti, principalmente legati dalla refrigerazione rispetto alla conservazione in sale. Il calo riguarda principalmente il carcinoma gastrico distale, mentre la diffusione del carcinoma cardiale, localizzato prossimalmente a livello del Cardias, sembra aumentare a causa di un incremento del tasso di obesità e della malattia da reflusso gastro-esofageo, quest'ultimo considerato il maggiore fattore di rischio. Questo cambio di trend è stato registrato sia in popolazioni che presentano un'alta incidenza di tumore gastrico sia in

popolazioni che hanno un più basso rate d'incidenza. [1] Inoltre recenti studi americani hanno evidenziato un aumento dei casi di tumore non-cardiale in una coorte di popolazione di genere femminile di età sotto i 50 anni: l'eziologia di questo tumore localizzato perlopiù nel corpo gastrico non è chiara, ma potrebbe essere correlata a un'inflammatione su base autoimmune e mutamenti del microbiota gastrico . [1]

Per quanto riguarda la correlazione dieta e tumore gastrico, il cibo salato e conservato per mezzo di sale rappresentano un importante fattore di rischio; questo sia perché è stato dimostrato potenziare la colonizzazione e la virulenza del H. Pylori, sia perché indebolisce lo strato protettivo mucoso esponendolo ad un maggior danno da parte di carcinogeni come N-nitroso, causando un'inflammatione a livello epiteliale che può alterare i processi di riparazione e aumentare la probabilità di mutazioni endogene. D'altro canto, è stato riportato che il consumo di frutta fresca e verdure è correlato ad una significativa riduzione di rischio oncologico. [2]

Alti livelli di colesterolo e di emoglobina glicata (HbA1c) sono stati correlati in alcuni studi ad un aumento dei casi di tumore gastrico, anche se la relazione rimane ambigua. [2]

L'obesità invece rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio più studiati per il carcinoma del cardias, mentre nessuna correlazione sembra emergere per il tumore gastrico situato in altra sede. [2]

## 1.2 Classificazione

Il 90% dei tumori gastrici è rappresentato dall'adenocarcinoma per cui viene utilizzata la classificazione istologica di Lauren, la quale permette di fare una grossa differenziazione in due principali tipologie di tumori con distinte caratteristiche cliniche e profili epidemiologici: il tipo Intestinale (che presenta giunzioni intercellulari) e il tipo Diffuso (mancante di giunzioni intercellulari). Il primo, formato da cellule coesive in strutture ghiandolari, perlopiù esordisce in un contesto di gastrite atrofico-metaplastica ed è prevalente nelle regioni ad alta incidenza, con una prevalente diffusione metastatica a livello epatico. Il secondo è formato da cellule scarsamente coesive che non si raggruppano in ghiandole ma espandono il loro citoplasma spingendo il nucleo alla periferia e per questo prendono il nome di cellule a castone, e questo tipo di tumore sembra avere una preferenziale metastatizzazione per via peritoneale.[3]

È presente una classificazione anatomica del carcinoma gastrico che lo divide in carcinoma cardiale e carcinoma distale. Per le sue caratteristiche aggressive e invalidanti, l'adenocarcinoma del cardias presenta proprietà simili all'adenocarcinoma esofageo: infatti è presente una classificazione del tumore della giunzione esofago-gastrica che prende il nome di classificazione di Siewert. Questa è una classificazione topografica nel quale si parla di tumore di Siewert I quando è localizzato entro 5 cm e 1 cm prossimalmente al Cardias, Siewert II quando è compreso tra 1 cm a monte e 2 cm a valle dello stesso, e Siewert III quando tra 2 cm e 5 cm distalmente della regione cardiale.

La classificazione di Bormann invece propone una caratterizzazione morfologica della neoplasia, in un tipo polipoide, ulcerato con margini ben definiti, ulcerato con margini non definiti e un quarto tipo diffusamente infiltrato, con evidenza di ulcerazione o di una massa che corrisponde all'entità della linite plastica.[3]

Oltre all'analisi istologica, la valutazione immunohistochimica del recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2/C-ERB) è considerato di routine: è noto ormai come questo marker rivesta un ruolo assai importante nella gestione terapeutica, permettendo l'accesso al trattamento target con Trastuzumab, che è dimostrato aumentare l'overall survival in questo pazienti .[1] [4] [7]

È stata recentemente pubblicata una nuova classificazione del tumore gastrico: il The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) ha infatti proposto una suddivisione basata sulle caratteristiche molecolari, evidenziando un gruppo Virus Epstein Bar (EBV) correlato, uno con instabilità dei microsatelliti (MSI), ma anche genomicamente stabili (GS) e con instabilità cromosomica (CIN). Questo potrà essere un'area di ricerca per correlare, in maniera più accurata, un determinato sottotipo tumorale con un approccio terapeutico dedicato. [4][5]

Un' entità clinica nel contesto del tumore gastrico è l'Early Gastric Cancer (EGC) neoplasia limitata alla mucosa o sottomucosa (T1a-b) indipendentemente dall'invasione linfonodale che presenta una sopravvivenza superiore al 90% a 5 anni. [4]

### 1.3 Clinica e Diagnosi

Con l'aumentare dell'estensione del tumore e della sua invasività cresce proporzionalmente anche la sua manifestazione clinica: il quadro può variare da un generico senso di dispepsia di nuova insorgenza fino a un dolore marcato e persistente al quadrante epigastrico. L'anoressia è presente, ma non rappresenta il sintomo d'esordio. Il vomito e la nausea possono insorgere nella localizzazione pilorica mentre in quella cardiaca la disfagia e la sazietà precoce sono predominanti. Non di rado il tumore può manifestarsi come malattia metastatica con linfadenopatie a livello sovraclaveare (linfonodo di Virchow), come metastasi ovarica (tumore di Krukenberg), regione periombelica (nodulo di Sister Mary Joseph) o cavo di Douglas (segno del gradino di Plumer). Il fegato è l'organo bersaglio principale per le metastasi per via ematogena. I sanguinamenti sono per lo più occulti e possono manifestarsi con un'anemia ipocromica sideropenica. [6]

L'iter diagnostico si fonda sull'esecuzione di EGDS con biopsie multiple alla periferia della lesione, e su TC toraco-addomino-pelvica con mezzo di contrasto iodato. La TC viene utilizzata per analizzare, oltre che l'estensione loco-regionale, anche l'estensione intra-addominale e peritoneale della malattia. L'utilizzo della Ecografia endoscopica risulta utile nel determinare l'estensione distale e prossimale del tumore e l'invasione della mucosa e della sottomucosa, quindi per definire lo stadio T della lesione. [4][7]

La PET con FDG può essere utilizzata come supporto per intercettare una diffusione metastatica rimasta silente alle precedenti tecniche di imaging.

La Laparoscopia esplorativa può essere impiegata per valutare l'eventuale operabilità di neoplasie risultate borderline allo studio dell'imaging. [4][7]

Lo staging tumorale si basa principalmente sulle indicazioni dell'ultima edizione delle linee guida e manuale di staging American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC).[7]

STAGE 0	Tis	N0	M0
STAGE IA	T1	N0	M0
STAGE IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
STAGE IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
STAGE IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
STAGE IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
STAGE IIIB	T4b	N0 o N1	M0
	T4a	N2	M0

	T3	N3	M0
STAGE IIIC	T4b	N2 o N3	M0
	T4a	N3	M0
STAGE IV	Any T	ANY N	M1

#### 1.4 Prevenzione e Terapia

Le strategie di prevenzione per il carcinoma gastrico sono basate perlopiù sull'eradicazione del H. Pylori, la raccomandazione di una dieta equilibrata composta da un quotidiano introito di frutta fresca e verdure e riduzione dell'assunzione di sale. Pazienti con un reperto di atrofia o metaplasia gastrica sono candidati a una stretta sorveglianza tramite periodiche endoscopie. In alcuni casi la resezione per via endoscopica è una valida strategia. In alcune regioni, dove l'incidenza di questa patologia è estremamente alta, è stata valutata l'idea di ricercare per via sierologica markers correlati ad un alto rischio per il tumore gastrico.[3]

Il trattamento del carcinoma gastrico si avvale di un approccio multimodale basato soprattutto sulla combinazione della chirurgia con schemi di chemioterapia sistemica. Lo stadio tumorale pone l'indicazione al diverso trattamento.

La Gastrectomia Totale e Subtotale sono gli standard chirurgici a livello mondiale per il tumore T1b-III: la gastrectomia subtotale viene riservata a localizzazioni tumorali del terzo distale, antro e piloro, dove è possibile mantenere un margine di resezione prossimale superiore di almeno 3 cm

per i tumori di tipo Intestinale e almeno di 5 cm per quelli di tipo Diffuso (diverse linee guida si sono pronunciate al riguardo e non vi è una opinione unanime) .L'esame istologico estemporaneo è certamente d'aiuto nell'esecuzione di una chirurgia radicale oncologica, R0, da parte del chirurgo. La Gastrectomia totale è indicata nelle localizzazioni prossimali della neoplasia. La rimozione totale o parziale dello stomaco è seguita dal ripristino della continuità del canale alimentare per mezzo di un'anastomosi esofago-digiunale o gastro-digiunale termino-laterale e il successivo confezionamento di una seconda anastomosi entero-entero latero-laterale a piede d'ansa a Y secondo Roux, che permetterà il defluire della bile a valle dalla prima anastomosi e di prevenire il reflusso biliare.[4][7]

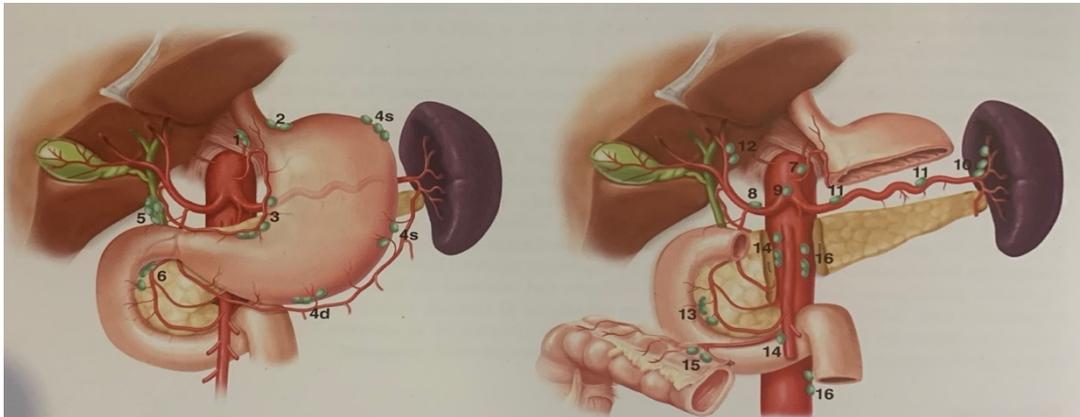
Durante l'intervento di resezione gastrica, un tempo chirurgico molto importante è rappresentato dalla linfadenectomia, la quale è indispensabile per completare il processo di staging della neoplasia. Secondo le linee guida una linfadenectomia adeguata dovrebbe contare un minimo di 16 linfonodi, i quali sarebbero necessari per stadiare un'eventuale N3b. [4]

Studi pubblicati hanno rilevato che la linfadenectomia D2 (comprendenti le stazioni N1 e N2) abbia conferito migliori risultati per la sopravvivenza e per il tasso di recidiva rispetto alla linfadenectomia D1 comprendente delle sole stazioni N1. La linfadenectomia D1 include l'asportazione dei linfonodi perigastrici (stazioni 1-6) e dei linfonodi sulla arteria gastrica di sinistra (stazione 7): la sola D1 non consentirebbe una stadiazione accurata, difatti viene riservata solamente per tumori cT1a non trattati per via endoscopica con diametro inferiore a 15 mm. La linfadenectomia D1 Plus (contenente

anche le stazioni 8, 9 e 11) sarebbe indicata per tumori cT1 N0 ad alto rischio di disseminazione linfonodale. La linfadenectomia D2 (contenente anche le stazioni 10 e 12) è invece considerata lo standard per tumori T2-T4, come per i T1 N+. La linfadenectomia D2, oltre a ottimizzare la stadiazione oncologica, sembrerebbe, secondo alcuni trial osservazionali e randomizzati condotti da centri Asiatici, essere correlata a migliori outcomes; complessivamente però un limitato numero di studi clinici randomizzati non permette di delineare i reali vantaggi della D2 in termini di Overall Survival, anche se i suoi vantaggi stadiativi la portano ad essere considerata come gold standard da diverse linee guida.[8].

Paracardiali destri	1
Paracardiali sinistri	2
Piccola curva	3
Grande curva	4
Soprapilorici	5
Sottopilorici	6
Arteria gastrica sinistra	7
Arteria epatica comune	8
Tripode celiaco	9
Ilo splenico	10
Arteria splenica	11
Ligamento epato-duodenale	12
Retropancreatici	13

Radice Arteria Mesenterica Superiore	14
Arteria colica media	15
Para-Aortici	16



*Figura 1 Sede e numerazione delle stazioni linfonodali in base alla Japanese Research Society for Gastric Cancer [32]*

L'utilizzo della chemioterapia peri-operatoria è stata ritenuta in diverse metanalisi come essere superiore, in termini di hazard ratio, alla sola chemioterapia adiuvante e alla sola chirurgia. Per il trattamento degli adenocarcinomi della giunzione gastroesofagea la chemioterapia neoadiuvante è maggiormente utilizzata per i tumori Siewert I e II T3 N+, ma secondo nuove evidenze la chemioterapia perioperatoria dovrebbe essere presa in considerazione a prescindere da questa classificazione, trovando indicazione in stadi T3-T4 o N+. L'impiego del trattamento medico adiuvante invece ha significato nei carcinomi gastrici in stadio II/III operati radicalmente, e nei pazienti sottoposti ad una resezione oncologica subottimale dal punto di vista dell'indennità dei margini, R1, o linfadenectomia <D2, e può essere presa in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti non sottoposti a trattamenti pre-operatori. [4][7]

Secondo l'attuale letteratura la chirurgia potrebbe avere un ruolo nel trattamento del cancro gastrico metastatico a scopo sia palliativo che radicale; il paziente infatti può giovare del trattamento chirurgico quando siano presenti sanguinamenti o sintomi da occlusione non trattabili diversamente [8]. Perciò, sebbene il trattamento medico rimane il gold standard per il carcinoma gastrico IV stadio, la chirurgia può giocare un ruolo importante seppur con diverse controversie al riguardo. Le metastasi epatiche, presenti in circa un 20% nei paesi dell'Asia dell'est e in circa il 30% in Europa e in Nord America, possono non significare secondo alcuni studi una controindicazione al trattamento chirurgico; analisi retrospettive hanno dimostrato che una epatectomia, chiaramente inserita nel contesto di un trattamento multimodale composto da resezione gastrica e terapia medica, possa apportare diversi benefici per la sopravvivenza del paziente oligo-metastatico. Infatti, nel contesto di una malattia metastatica, una metastasi solitaria a livello epatico è considerato un fattore favorevole alla sopravvivenza; tre o più metastasi epatiche con diametri superiori ai 5 cm sono predittori invece di una scarsa sopravvivenza. [9]

La resezione per via endoscopica può essere riservata al già citato Early Gastric Cancer (EGC) qualora questo sia T1a con dimensione minori ai 2 cm e privo di invasione vascolare e perineurale. L' EGC T1b invece subisce una chirurgia radicale senza l'interposizione di trattamenti medici neoadiuvanti. [4]

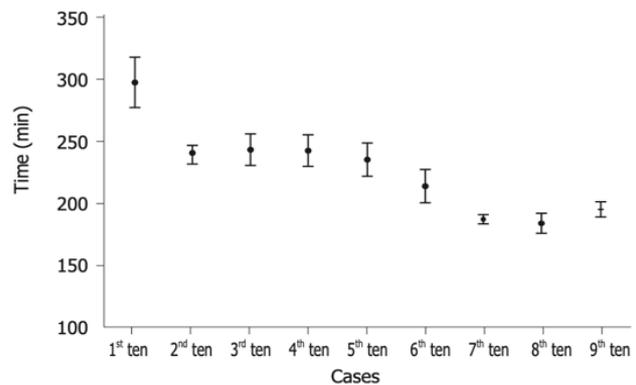
## **2. CHIRURGIA MINI-INVASIVA**

### **2.1 LA TECNICA LAPAROSCOPICA**

L'approccio laparoscopico nel trattamento chirurgico del carcinoma gastrico fu in primis introdotto da Kitano che eseguì la prima gastrectomia video-laparoscopica nel 1994. Non molti anni passarono affinché questa tecnica mini-invasiva (LG, laparoscopic gastrectomy) si diffuse in tutto il mondo e affinché divenne un'ottima alternativa all'approccio laparotomico (OG, open gastrectomy). Difatti furono intrapresi molti studi mirati al confronto tra LG e OG, che evidenziarono fin da subito alcuni vantaggi della tecnica mini-invasiva in termini di minor perdita ematica, ridotta invasività, minor dolore post-operatorio, repentino recupero della funzione intestinale, minor periodo di ospedalizzazione, e minori complicanze. Trials clinici hanno inoltre evidenziato che la tecnica video-laparoscopica presenta i medesimi outcomes oncologici a lungo termine della tecnica open. D'altro canto però emersero fin da subito alcune limitazioni nell'approccio mini-invasivo laparoscopico, come la visuale bi-dimensionale, la marcata diminuzione del feedback tattile, l'amplificazione del tremore della mano, la mancanza di flessibilità e il limitato range di movimento degli strumenti; oltre a causare un maggiore stress fisico, richiede una curva d'apprendimento alla quale i chirurghi si devono sottoporre attraverso anni di training chirurgico ed esperienza sul campo. La stessa linfadenectomia D2 risulta essere un gesto chirurgico complesso da attuare in un approccio laparoscopico, soprattutto da parte di chirurghi con minore esperienza nella chirurgia mini-

invasiva. A tal proposito, numerosi studi hanno dimostrato che alcuni outcomes relativi al gesto chirurgico possano variare a secondo di una chirurgia laparoscopica “initial” (ovvero praticata nei primi anni della sua diffusione o da chirurghi con minor esperienza) rispetto a una chirurgia laparoscopica “recent”, e si è visto come in questi ultimi il tempo operatorio fosse significativamente ridotto e come il numero di linfonodi resecati fosse maggiore. [10] Uno studio cinese condotto da Kim nel 2005 dimostrò come, in un corteo di 90 pazienti operati di tumore gastrico con gastrectomia laparoscopica, i primi 45 sono stati sottoposti a tempi operatori maggiori dei

secondi 45 operati successivamente: dal grafico possiamo vedere come già dopo i primi 10 casi si fosse raggiunto un plateau intorno ai 250 minuti, che viene



abbassato successivamente dopo il raggiungimento dei 60 casi. Questo è a conclusione del fatto che la tecnica laparoscopica presenta una curva d’apprendimento dove la qualità del gesto chirurgico è strettamente dipendente dall’esperienza del chirurgo stesso, concetto che vedremo non sovrapporsi nella chirurgia robotica. Tuttavia, vi è da specificare che nel medesimo studio si dimostra come però, sempre nell’arco di questi 90 pazienti, non vi siano differenze significative in termini di outcomes postoperatori. [11][12][13][14].

## 2.2 CHIRURGIA ROBOTICA

Fin dall'inizio del ventesimo secolo l'avvento di tecnologie innovative ha permesso la crescita e il rinnovamento della chirurgia mini-invasiva. La chirurgia robotica infatti nasce, oltre che dalla continua ricerca nel campo delle tecnologie all'avanguardia,

dalla necessità di superare i limiti della chirurgia laparoscopica, e oggi rappresenta lo standard of care per diverse procedure chirurgiche. Il device robotico si presenta come un'interfaccia tra il chirurgo e il paziente, dove i gesti chirurgici del primo operatore vengono filtrati e traslati in



micromovimenti estremamente precisi e delicati che ne aumentano la performance. I robot utilizzati attualmente sono quelli che vengono definiti *master slave manipulators*, di cui fanno parte il *da Vinci surgical system*<sup>®</sup> e lo *Zeus system*<sup>®</sup>: in particolare il *da Vinci system*<sup>®</sup> nella sua ultima versione *Xi* è il device robotico che presenta il maggior impiego a livello globale. [16] [Figura 2 ]

Quest'ultimo presenta numerose indicazioni d'uso in diverse discipline che vanno dalla chirurgia urologica, passando per la chirurgia ginecologica, alla chirurgia generale.

Per poter attuare un sapiente utilizzo di questi devices è necessaria una specifica formazione che ha lo scopo di formare il chirurgo sul corretto funzionamento della piattaforma, oltre che della procedura chirurgica in questione.

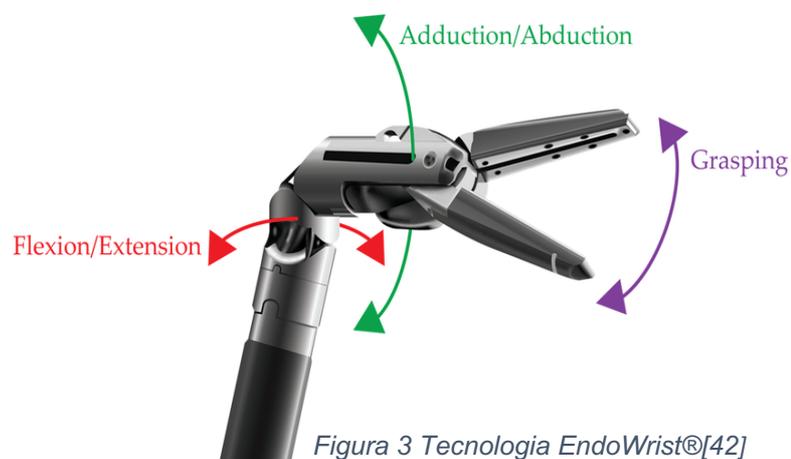
Il robot *Da Vinci Xi*® presenta tre componenti:

- 1) La *console* chirurgica, che rappresenta l'interfaccia con cui il chirurgo prende il comando degli strumenti chirurgici, con due delle seguenti funzioni:
  - A. una visuale tridimensionale del campo operatorio permessa da un endoscopio posizionato all'interno del paziente attraverso un trocar, grazie al quale si crea una visione totalmente immersa nel campo chirurgico.
  - B. due manipolatori, o joysticks, grazie ai quali il chirurgo può manovrare quelli che vengono chiamati gli strumenti *EndoWrist*®, (è una tecnologia che permette di replicare il grado di libertà del polso umano applicato su uno strumento chirurgico), e una pedaliera con cui si può cambiare il controllo degli strumenti e selezionare quelli necessari al momento.

- 2) Il *carrello paziente*, che presenta quattro braccia che si diramano da un perno centrale girevole, che sono connesse con gli strumenti EndoWrist<sup>®</sup> guidati dal chirurgo tramite console. Queste possono agire su tutti i quadranti del campo operatorio, perciò nel caso in cui fosse necessario operare anche su un altro quadrante, non vi è la necessità di spostare il carrello.
- 3) Il *carrello visione*, comprendente l'unità centrale di elaborazione delle immagini. [15][16]

Gli strumenti EndoWrist<sup>®</sup> hanno le seguenti caratteristiche: [Figura 3]

- range di movimenti di 7 gradi di libertà, mimando il polso umano
- un'articolazione di 90°
- movimento intuitivo e con i polpastrelli;
- Il sistema Motion Scaling converte grandi movimenti naturali in piccoli movimenti ultra precisi
- Il Tremor Filtering diminuisce il tremore e aumenta la precisione dei movimenti del chirurgo [16].



<b>Limitazioni/Problemi della Laparoscopia</b>	<b>Vantaggi della Chirurgia Robotica</b>
Visione bi-dimensionale del campo operatorio che compromette il gesto chirurgico	Il sistema binoculare e i filtri polarizzanti creano una vista tri-dimensionale del campo chirurgico
I movimenti appaiono controintuitivi (ad esempio muovendo lo strumento verso destra, questo appare alla sinistra dello schermo a causa dell'effetto specchio dell'immagine)	I movimenti sono intuitivi (ad esempio muovendo il joystick verso destra, nel display lo strumento si muove anch'esso a destra, verso lo stesso lato)
Instabilità della camera dovuta alla mobilità dell'ottica	La videocamera è stabile e montata su un braccio del carrello, controllata e manovrata dal chirurgo dalla console
Minor grado di libertà di movimento degli strumenti, dovuta alla loro struttura rigida	La tecnologia EndoWrist <sup>®</sup> mima la versatilità del polso umano, e facilita il gesto chirurgico
I chirurghi sono spesso costretti ad acquisire una postura non ergonomica	Il chirurgo è comodamente seduto alla console robotica

Gli strumenti utilizzati possono cambiare a seconda della procedura chirurgica, tra questi ne troviamo alcuni che si utilizzano in chirurgia laparoscopica come elettrobisturi monopolare e bipolare, bisturi ad

ultrasuoni, pinza portaghi, forbici, pinze da presa, etc etc. Ogni strumento ha una vita media di 10 utilizzi, superati i quali devono essere sostituiti [16].

In un tempo relativamente breve la chirurgia robotica si è affermata come valida alternativa alle consolidate procedure di chirurgia tradizionale. D'altro canto, nonostante la sua rapida crescita, sembra non aver liberato il suo pieno potenziale a causa di diverse limitazioni, tra cui la questione cost/effectiveness, che ricopre maggiore peso. La letteratura scientifica, infatti, si è spesa nell'analizzare gli aspetti economici dell'utilizzo della chirurgia robotica. Diverse revisioni [17] che hanno considerato la chirurgia robot-assistita nel suo utilizzo nelle diverse specialità chirurgiche, hanno evidenziato una superiorità dei costi rispetto alla tradizionale chirurgia laparotomica e laparoscopica, soprattutto relativi alla acquisizione dello strumentario e attrezzatura, e dei costi di manutenzione, considerata soprattutto la breve vita di utilizzo degli strumenti. Alcuni, [30] hanno inoltre sottolineato la necessità di includere nei vari costi anche quelli relativi alla formazione e agli aspetti logistici. I report Health Technology Assessment (HTA) italiani hanno però segnalato come l'aumento dell'attività robotica, ossia l'aumento delle procedure eseguite annualmente, può essere correlato a una riduzione dei costi fissi (acquisizione e manutenzione) sul costo totale; mentre potrebbe avere l'effetto di aumentare i costi variabili (strumentario e occupazione della sala operatoria) [16].

Per quanto riguarda l'acquisizione del robot esistono diverse modalità d'acquisto tra cui il noleggio, il leasing e la rateazione. Per quanto riguarda il modello *Da Vinci Xi*® il costo del noleggio mensile si attesta intorno ai

60.000 € (comprensivo anche dei costi di manutenzione, materiale..) andando a fissare i costi totali annui all'incirca sui 555.000 € (considerando che il valore da listino del modello che si attesta intorno ai 2.800.000 €).

[16]

Emerge inoltre la necessità di creare teams di professionisti dedicati specificamente alla chirurgia robotica e in grado di collaborare e comunicare tra loro in ogni momento dell'intervento, in modo da garantire un'efficienza operativa (riduzione dei tempi operatori) e, soprattutto, una riduzione dei rischi di eventi avversi peri-operatori (errori, complicanze, ecc.). Gli studi che analizzano quest'aspetto concordano sulla creazione di un'equipe dedicata composta da chirurghi specialisti, anestesisti dedicati e personale infermieristico. [16] Lo studio di Luthringer [18], si poneva l'obiettivo di valutare i vari step inerenti alla costruzione di un nuovo programma robotico in una struttura sanitaria. Dapprima è necessario formare un comitato composto da un pannello di diverse figure ospedaliere (direttori sanitari, anestesisti, chirurghi al personale infermieristico) che concordino un piano aziendale che si prefissi le aspettative di crescita dell'attività e le risorse economico finanziarie; bisogna inoltre valutare se l'ospedale può mantenere un programma di chirurgia robotica, sia in termini di volume di pazienti, sia per personale chirurgico qualificato, ed eventualmente implementare l'organico sanitario; vi è anche la necessità di valutare la gestione di un programma di training che permetta a nuovi di chirurghi di imparare la tecnologia e di assicurare personale qualificato anche per il futuro; deve essere analizzato l'aggravamento della spesa economica

sull'ospedale; deve essere presente una sala che possa essere predisposta all'utilizzo del robot; è necessario formare oltre che il personale chirurgico, anche quello infermieristico, fondamentali per configurare il device robotico e gestire lo strumentario, il quale avrà un centro di costo dedicato. Importante è anche il monitoraggio dell'attività robotica mediante la creazione di banche dati che andranno a valutare i risultati ed evidenziare criticità e problematiche dell'attività.

I giovani chirurghi di oggi vorrebbero avere un maggiore accesso all'insegnamento e all'utilizzo del device robotico. Diversi studi hanno elencato quelli che sono gli aspetti positivi e negativi del training robotico, da cui sono emerse diverse problematiche. Vi è infatti la possibilità che il tempo impiegato all'apprendimento di skills di base da parte dei giovani chirurghi nella chirurgia robotica vada a inficiare l'impatto sulla curva di apprendimento relativa alle basilari skills chirurgiche sia in campo laparoscopico che laparotomico. È probabile infatti che la pratica sulla chirurgia mininvasiva sottragga tempo alla necessaria pratica su una tradizionale chirurgia open, che dovrebbe essere considerata la base formativa di ogni chirurgo. In una maggioranza di casi invece è registrata una mancanza di tempo occupato dai giovani chirurghi nell'apprendimento della chirurgia robotica, dovuta a un'assenza di un programma di training dedicato nella propria struttura. Inoltre è stata anche osservata la mancanza di un modello di curriculum obbligatorio e necessario per accedere al training, e per successivamente acquisire la licenza di utilizzo ed esercizio del robot, anche se diverse organizzazioni hanno già raccomandato e

messo in evidenza la necessità di una guida che declini i criteri per ufficializzare la licenza di chirurgo robotico. È chiaro che debba essere assicurato al più presto alle nuove generazioni un progetto di simulazione e training robotico evidence-based che abbia come punto di partenza però delle competenze di base già assimilate dal chirurgo . A tal proposito l'utilizzo di un device robotico dual console pilot permette di migliorare l'insegnamento sul campo, abbassando quella che è la curva di apprendimento. Inoltre l'uso di una dual console si è dimostrato sicuro e efficace senza una significativa differenza rispetto all'utilizzo di un normale robot guidato solamente a dal chirurgo primo operatore. [19]

## **2.3 L'IMPIEGO DELLA CHIRURGIA ROBOTICA NEL CARCINOMA**

### **GASTRICO: indicazioni all'intervento**

La chirurgia mini-invasiva, primariamente rappresentata dalla sola chirurgia laparoscopica, è largamente accettata come metodica di scelta per il trattamento chirurgico del carcinoma gastrico. Sono ormai noti infatti la sicurezza e la fattibilità della suddetta procedura che la rendono un'opzione di scelta alternativa all'approccio più tradizionale laparotomico. Questo è soprattutto accertato per quanto riguarda l'Early Gastric Cancer della porzione distale, per cui i risultati sulla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a laparoscopia sono sovrapponibili a quelli sottoposti a chirurgia open. Lo stesso non è ancora validamente supportato per il carcinoma del terzo

superiore e nei carcinomi avanzati, in cui sussiste una controversia sull'utilizzo della chirurgia mininvasiva come prima scelta terapeutica. [4]

Dal 2003, ovvero da quando Hashizume e Sugimachi iniziarono ad utilizzare per primi l'approccio robotico per il trattamento del carcinoma gastrico, sono stati fatti grandi passi avanti, e l'utilizzo del device robotico ha sempre più preso piede a livello mondiale. I vantaggi emersi in termini di facilità e precisione del gesto chirurgico hanno fin da subito portato all'attenzione della comunità scientifica la necessità di creare studi che comparassero la suddetta tecnica RG (robot gastrectomy) con la già consolidata laparoscopia LG (laparoscopic gastrectomy). Diversi trials e metanalisi hanno confrontato le due tecniche mini-invasive in termini durata dell'intervento, lunghezza della degenza post operatoria, perdita ematica stimata, numero di linfonodi asportati, morbidità, mortalità, long-term outcomes oncologici, costi e curva di apprendimento; se per quanto riguarda diversi aspetti sono emersi risultati migliori nei casi robotici, sancendone una concorde ma allo stesso tempo non ufficiale superiorità, in altri è emersa una variabilità dei risultati che porta tuttora al bisogno di condurre ulteriori trials clinici randomizzati [21][22][23].

Per la durata dell'intervento, la procedura robotica inizialmente si associa a tempi operatori più lunghi, come dimostrato da questa meta-analisi [24], che però sono fortemente influenzati dall'allestimento del docking robotico, il quale di media può raggiungere la durata dei 30 minuti. Il tempo impiegato per il docking robotico però è stato visto ridimensionarsi nel momento in cui i chirurghi e gli assistenti di sala guadagnano esperienza nell'attività

robotica, e quindi, il set up del device in questione, può essere svolto con più rapidità [24].

Questo studio mostra, [Figura 4], l'andamento della curva della durata della procedura nei casi trattati [45].

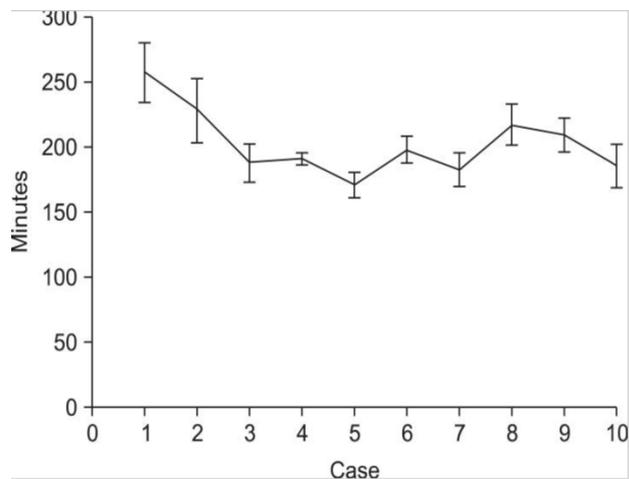


Figura 4

È stata inoltre studiata la morbilità, e spesso i risultati tra RG e LG si sono svelati sovrapponibili. Lo studio

retrospettivo single-center di Wang e lo studio di Suda hanno prodotto dati interessanti, dove la morbilità nella RG si è rivelata significativamente ridotta (rispettivamente 8.9% RG e 17.5% Wang e 11.4% RG e 2.3% LG Suda) rispetto a LG. [25]

Per le perdita ematiche, spesso la procedura robotica si è dimostrata avere un rischio di sanguinamento ridotto, anche se non di rado tra le due tecniche non si è evidenziata una significativa differenza. [25]

La durata della degenza postoperatoria è stata un uno dei termini nel quale fin da subito la RG si è imposta, registrando migliori risultati rispetto alla LG [25]. Anche questa

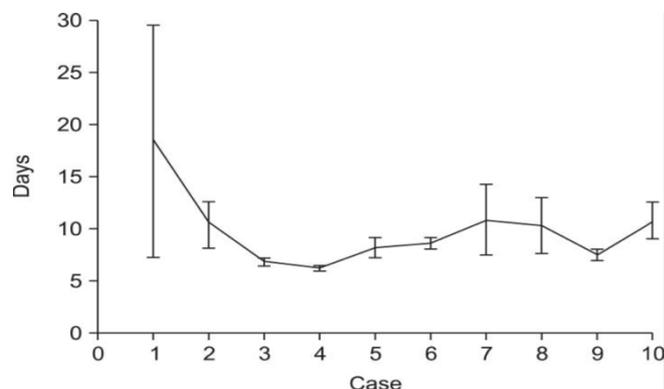


Figura 5

variabile però si è dimostrata essere dipendente dalla casistica, come dimostra questa curva [Figura 5], dove per i

primi casi trattati si registra una degenza ospedaliera maggiore, che è destinata a ridursi progressivamente, fino al raggiungimento di un livello stazionario. [45]

D'altro canto, gli outcomes oncologici a lungo termine sono invece un territorio non ancora propriamente studiato, dove l'evidenza di significativi benefici apportati dalla chirurgia mini-invasiva (sia RG che LG) sono ancora da dimostrare [24]. *Obama*, nel suo single-center studio retrospettivo, ha comparato la overall survival 5-year tra RG e LG, ma la superiorità oncologica della procedura robotica non è stata possibile stabilirla.[26]

Molti studi hanno dimostrato una breve curva di apprendimento nella tecnica robotica, con la necessità, per chirurghi laparoscopisti esperti, di effettuare circa 12/14 interventi per raggiungere il plateau nell'apprendimento. [26]

Il numero di linfonodi asportati è sembrato fin da subito un criterio importante per sottolineare la superiorità nell'esprimere il gesto chirurgico da parte della tecnologia robotica. Difatti la stessa D2 richiede, oltre che una esperienza adeguata da parte del chirurgo che la performa, anche una notevole precisione, che gli strumenti robotici dotati della tecnologia EndoWrist<sup>®</sup> possono assicurare. Nella gastrectomia laparoscopica, per le sue limitazioni nel movimento degli strumenti, spesso la linfadenectomia D2 non viene eseguita di routine. Gli step critici nella linfadenectomia consistono perlopiù nell'isolamento dei tessuti sopra pancreatici per l'identificazione delle stazioni 7, 8 e 9 e la regione infra-pilorica, che costituiscono anche le più frequenti sedi di sanguinamento intraoperatorio.

Inoltre, nei pazienti nel quale è richiesta la dissezione linfonodale sull'ilo splenico, stazione 10, il rischio di sanguinamento è molto alto e non è raro il ricorso ad una splenectomia per riparare a un danno vascolare. Con l'aiuto della tecnologia robotica la dissezione dei tessuti lungo i maggiori vasi splenici e brevi può risultare più agevole. [34]

Uno studio invece ha evidenziato che complessivamente il numero di linfonodi asportati tra RG e LG era sovrapponibile, ma facendo una suddivisione dei linfonodi in due regioni, una perigastrica e una seconda extra-perigastrica, nella RG il numero di linfonodi extra-perigastrica (più difficili da resecare) era significativamente più alto, sottolineando inoltre come il BMI fosse un fattore negativo che andasse ad influenzare il numero di linfonodi resecati. [22]

La metanalisi di *Guerrini*, una delle più importanti pubblicate, ha evidenziato un significativo aumento dei linfonodi asportati nel gruppo robotico rispetto al gruppo laparoscopico. [21] La stessa ha inoltre registrato un più basso tasso di complicanze  $\geq$  allo stadio III Clavien Dindo nella RG. Questo dato è molto significativo perché la stessa classificazione (che verrà affrontata più dettagliatamente più avanti) permette di standardizzare le complicanze chirurgiche in maniera universale, minimizzando l'interpretazione soggettiva, e questo può avvalorare la comune idea che una chirurgia più precisa come quella robotica possa incidere positivamente sull'insorgenza di complicanze peri-operatorie [21].

Sembrerebbe anche esservi una minore incidenza di fistola pancreatica nelle RG, la quale rappresenta una delle più gravi complicanze potenzialmente letali, causata dal danno dei tessuti pancreatici durante la manipolazione chirurgica dell'area peripilorica e soprapancreatica, spesso dovuta a un'eccessiva trazione del corpo pancreatico [20]. Secondo la metanalisi di Guerrini però, questo dato non sembrerebbe essere statisticamente rilevante [21]

Nello studio retrospettivo di Lu e Zheng di recente pubblicazione, circa trecento pazienti con tumore gastrico cT1-T4 sono stati arruolati e sottoposti in doppio cieco o a una procedura laparoscopica o robotica: si è visto come la gastrectomia robotica si sia associata a un minor sanguinamento intraoperatorio e a una migliore linfadenectomia, con una ridotta incidenza di morbidità post operatoria, e un periodo di attesa ridotto per l'inizio della chemioterapia adiuvante. [22] Questo è un classico esempio di come i grandi centri di chirurgia dello stomaco a livello mondiale si siano mobilitati a svelare i vantaggi della chirurgia robotica. Possiamo quindi notare come non siano rari lavori come quest'ultimo che associno risultati migliori alla tecnica robotica, rispetto alla più consolidata laparoscopia. Tuttavia, molti di questi sono studi su piccola scala, studi retrospettivi a singolo centro o sono meta-analisi; solamente due grossi studi prospettici sono stati pubblicati [22] [23] , per il resto non sono stati condotti sufficienti studi controllati randomizzati su grossa scala per comparare le due tecniche, e per questo i vantaggi e svantaggi della Gastrectomia Robotica devono ancora essere pienamente delucidati. [25]

In conseguenza a ciò, le indicazioni all'utilizzo della tecnologia robotica rimangono del tutto simili a quelle della laparoscopica, sottolineando che la gastrectomia robotica è da considerare una procedura tecnicamente fattibile e sicura per il trattamento dell' Early Gastric Cancer, e quindi una valida alternativa alla laparoscopia, sempre evidenziando come siano ancora necessari delle future verifiche da parte di trials randomizzati su larga scala.[20]

### **3. MATERIALI E METODI**

La presente tesi sperimentale si propone di analizzare i dati relativi a una coorte di pazienti affetti da carcinoma gastrico trattati con tecnica mininvasiva laparoscopica o robot-assistita. Nella seguente vengono riportate le risultanze di uno studio osservazionale monocentrico condotto su una casistica di 81 pazienti, sottoposti a gastrectomia parziale/totale mediante le due tecniche precedentemente descritte. In questo studio retrospettivo su casistica di singolo centro, l'end-point primario consiste nella valutazione dell'impatto della stratificazione chirurgica robotica a confronto con la chirurgia laparoscopica per pazienti sottoposti a gastrectomia sulla sopravvivenza generale (overall survival) e ad un anno dal trattamento. Gli end-point secondari consistono nell'individuare potenziali predittori, indipendenti di esito.

### **3.1 RECLUTAMENTO DEI GRUPPI**

I pazienti sono stati identificati a partire da un pool di casi trattati presso la Clinica Chirurgica 2 dell'ospedale Policlinico San Martino di Genova, e le procedure chirurgiche in questione sono state eseguite a partire da 05/2012 a 02/2022. I quadri clinici sono interamente costituiti dalla predominante variante istologica di tumore gastrico, l'Adenocarcinoma, e sono stati esclusi sia altri tipi istologici (GIST e NET) che altre modalità di resezione gastrica (Sleeve Gastrectomy, Bypass Gastrico...). Di questi 81 pazienti, come già precedentemente spiegato, una parte è stata sottoposta ad intervento con approccio mininvasivo laparoscopico (LG), un secondo con approccio robot-assistito (RG).

Per l'analisi dei cosiddetti short terms outcomes è stata analizzata l'intera coorte di pazienti, mentre per l'analisi statistica relativa alla sopravvivenza in termini di overall survival, sia per quanto riguarda le date effettive di follow up, sia per quanto riguarda la sopravvivenza nell'anno solare post operatorio, sono stati considerati solamente i pazienti in grado di soddisfare un periodo di osservazione potenziale post-trattamento di almeno 1 anno.

Tutti i pazienti hanno fornito il consenso per l'utilizzo di codesti dati per finalità scientifica. Tutta la documentazione è stata raccolta mediante l'utilizzo dei diversi sistemi operativi ospedalieri, per quanto riguarda le cartelle cliniche, referti istologici e resoconti degli interventi chirurgici.

### 3.2 CONFRONTO TRA I DUE GRUPPI

Le variabili prese in considerazione per analizzare i due gruppi a confronto sono le seguenti:

"GROUP"	"GROUPbin"	"AGE"	"SEX"
"YEAR"	"COMORB"	"COMORBTYPED"	"LOCAL"
"TYPETUM"	"LAUREN"	"IMMUNOF"	"NEOAD"
"SURGTIME"	"RESPCOMPL"	"ABDOMINCOMPL"	"ABDOMWALLCOMPL"
"LYMPHM"	"MARGIN"	"STAGE"	"CLAVIEN"
"DISEASESTATUS"	"DATESURG"	"DATEFOLLOWUP"	"FOLLOWUPAD"
"TIME"	"TIMEAD"	"EVENT"	"STATUS"
"TIME1yr"	"EVENT1yr"		
"HOSPSTAY"	"GASTRECTOMY"	"LYMPHRETRIEV"	

In funzione dell'analisi della sopravvivenza e della durata del follow-up minimo ad 1 anno dalla data dell'intervento, sono state inserite alcune variabili di classe TIME. La variabile TIME è riferita al follow-up effettivo, mentre la variabile TIMEAD è stata impostata normalizzando la data di fine follow-up al 15/05/2022 per tutti i pazienti con codifica ALIVE nella variabile STATUS.

### 3.3 DESCRIZIONE DELLA POPOLAZIONE

Nello studio sono stati arruolati 81 pazienti, 38 di sesso femminile e 43 di sesso maschile. Di questi 35 hanno subito un trattamento chirurgico con tecnica robotica (RG), mentre i restanti 46 con tecnica video laparoscopica (LG).

L'età dell'intera coorte è compresa tra i 47 e gli 89 anni: il gruppo robotico presenta mediamente un'età di 71 anni, mentre quello laparoscopico di 73.

Per quanto riguarda l'istotipo tumorale, vi è una forte omogeneità tra i due gruppi in termini di prevalenza fra l'istotipo Intestinale, Diffuso e Misto.

Vi è una modesta uguaglianza anche per quanto riguarda alcune variabili di categorizzazione, come la localizzazione tumorale e lo stadio oncologico della malattia. Complessivamente per quanto riguarda lo staging oncologico, i pazienti sono stati inquadrati tra lo stadio T1b e T4a N0/N+ M0.

Tutta la coorte è stata stadiata mediante TC toraco-addomino-pelvica e nella quasi totalità dei casi con Eco-endoscopia, mentre in casi selezionati con PET e Laparoscopia esplorativa.

Sono stati inclusi sia neoplasie prossimali, che hanno richiesto una resezione totale gastrica (10 pazienti nel braccio robotico, 28.6%; 13 in quello laparoscopico, 28.3%) e sia neoplasie distali, le quali invece sono state trattate con gastrectomia sub-totale (25 robotici, 71.4%; 33 laparoscopici, 71.7). Nella tecnica chirurgica è stata inclusa la linfadenectomia D1 Plus/ D2 a seconda dell'indicazione; l'anastomosi esofago-digiunale è stata eseguita mediante tecnica manuale a doppio strato secondo Higa (13 casi laparoscopici, 10 robotici) con nessuna deiscenza anastomotica verificatasi; mentre l'anastomosi gastro-digiunale durante gastrectomia sub-totale è stata eseguita con tecnica semi-meccanica.

Abbiamo considerato la conversione chirurgica quando l'incisione della laparotomia di servizio ha superato i 10 cm di diametro.

Sono stati sottoposti a terapia neoadiuvante 19 pazienti sull'intera coorte reclutata, con una netta maggioranza di questa nel gruppo robotico (RG si

terapia 45.7%, no terapia 54.3%) (LG si terapia 6.5%, no terapia 93.5%): questo dato è certamente dovuto all'aggiornamento delle linee guida del trattamento del carcinoma gastrico che si è verificato negli ultimi anni, nelle quali si è sempre di più affermata l'opzione terapeutica del trattamento neoadiuvante.

Le due tecniche sono state eseguite dal medesimo team chirurgico della Clinica chirurgica 2 dell'Ospedale San Martino, esperti nella chirurgia mini-invasiva dell'alto tratto digestivo. La procedura laparoscopica nella propria coorte di pazienti è stata eseguita precedentemente, quando il team chirurgico in questione non aveva ancora dato il via alla propria attività di chirurgia robotica nell'ambito del trattamento del carcinoma gastrico; il gruppo robotico perciò è stato operato successivamente, e difatti il seguente studio raccoglie quelli che sono i primi casi di resezione gastrica con tecnica robotica eseguiti dalla suddetta equipe chirurgica.

### 3.4 GASTRECTOMIA ROBOTICA

Il Set-up della sala operatoria va incentrato sul paziente e sul robot *da Vinci*<sup>®</sup>: Il device robotico va posizionato cranialmente o lateralmente al paziente [Figura 6], l'assistente chirurgico opera al tavolo

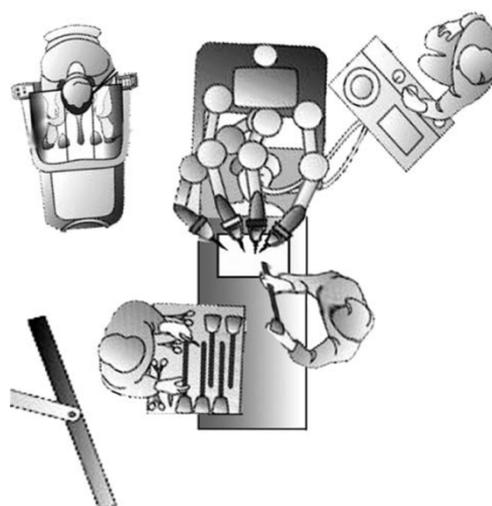
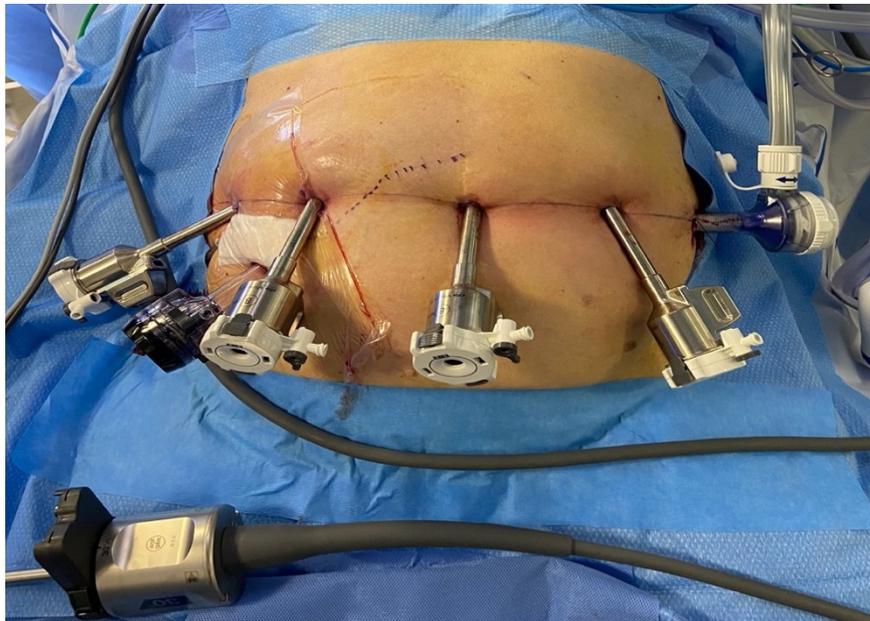


Figura 6 Configurazione robot da Vinci<sup>®</sup> nella sala operatoria [43]

mantenendosi al lato del paziente stesso, dal lato opposto invece risiede l'infermiere strumentista vicino al quale sarà presente il tavolo con lo strumentario chirurgico e il monitor nel quale il chirurgo assistente prende visuale dell'operazione. Normalmente la console del chirurgo primo operatore è collocata in un lato della sala operatoria lontano dal letto del paziente ma allo stesso tempo nell'ottica di garantire a questo la visione del paziente, qualora necessaria.

Indotta l'anestesia generale, posizionato il catetere vescicale, il paziente è posizionato supino con entrambi gli arti superiori addotti, in una posizione di leggero anti-Trendelenburg di 18°. Il campo operatorio va preparato dalla regione sottopettorale al pube con disinfezione della cute addominale, dei fianchi e della regione costale terminale. La posizione dei trocar può essere modificata in base all'habitus del paziente. Vanno posizionati 6 trocar: 2 da 12 mm e 4 da 8 mm [Figura 7].



*Figura 7 Posizionamento dei trocar [32]*

Il port della camera viene inserito a livello sopra-ombelicale mediante tecnica open laparoscopy. Dopo aver stabilito lo pneumoperitoneo con una pressione intraddominale di 10/12 mmhg, i port restanti vengono posizionati sotto la visualizzazione della camera endoscopica. Un trocar da 12 mm viene solitamente posizionato a sinistra della linea ombelicale grazie al quale l'assistente al tavolo operatorio potrà utilizzare uno strumento di vessel clipping o una suturatrice meccanica. Un ulteriore trocar di servizio può essere posizionato in fossa iliaca destra.

Una volta posizionati i restanti port, viene eseguito il docking robotico, ossia il carrello robotico viene fatto avanzare dalla testa del paziente o lateralmente verso il paziente, i bracci robotici vengono connessi ai vari trocar e quindi i chirurghi potranno inserire e collegare i diversi strumenti in maniera interscambiabile a seconda dei vari tempi chirurgici.

In caso di resezione gastrica distale è necessario verificare la sede del tumore come una delle prime manovre da eseguire, anche se frequentemente però non è possibile identificare subito la lesione intraoperatoriamente. Possono essere utilizzati diversi metodi che permettono l'identificazione intraoperatoria del tumore, compresa l'iniezione preoperatoria di colorante come il verde di indocianina, l'endoscopia intraoperatoria e l'ecografia laparoscopica. Si può ricorrere in alcuni casi all'esecuzione di una radiografia per rilevare clip metalliche, applicate per via endoscopica in prossimità del tumore, per localizzarlo intraoperatoriamente. [32]

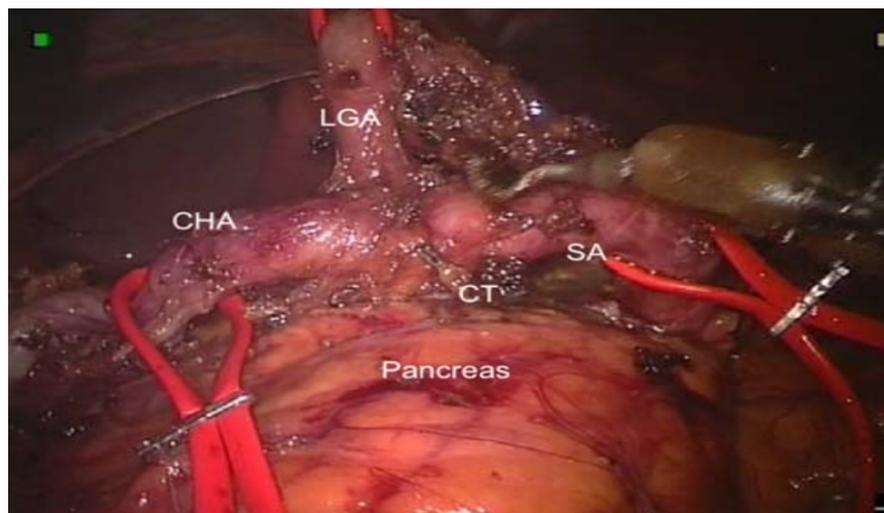
## ❖ Gastrectomia subtotale con linfadenectomia D2

Il primo tempo chirurgico consiste nell'esplorazione della cavità addominale, al fine di indagare eventuali lesioni secondarie.

Uno dei primi tempi chirurgici consiste nella omentectomia e la dissezione della grande curvatura lungo il lato sinistro, sulla quale si incontrano i vasi gastroepiploici di sinistra. Lungo l'omento può essere esposta una finestra che permette una sezione in sicurezza e asportazione dei linfonodi delle stazioni 4. Si continua la sezione verso il polo inferiore della milza, si identificano i vasi gastro-epiploici di sinistra e si legano mediante clip, inserite per via laparoscopica dall'assistente chirurgo. A questo punto la sezione del legamento gastro-colico continua verso il lato destro della grande curvatura fino al piloro. Quindi si procede alla sezione dei tessuti in modo da mobilizzare la porzione distale dello stomaco dalla testa del pancreas, si esegue una linfadenectomia delle stazioni 6, si seziona la vena gastro-epiploica di destra all'imbocco del tronco di Henle, nel punto in cui si unisce con la vena pancreatico-duodenale superiore, e si identifica e seziona l'arteria gastro-epiploica destra all'origine dell'arteria gastro-duodenale. È importante identificare l'arteria gastro-duodenale, la quale emerge dalle sezioni dei tessuti molli tra pancreas e duodeno, dopodiché la regione sopra-duodenale viene scheletrizzata e il duodeno sezionato circa 2 cm distali al piloro, mediante stapler lineare endoscopica con carica da 45mm.

Successivamente si procede alla dissezione del legamento epatoduodenale, fino allo hiatus esofageo di destra. Si espone l'arteria

epatica propria la quale ci conduce alla origine dell'arteria gastrica destra, che viene legata e sezionata all'origine, per asportare i linfonodi della stazione 5. Si asportano i tessuti molli anteriori e mediali all'arteria epatica propria, fino ad esporre la faccia mediale della vena porta (stazione linfonodale 12). Si sezionano i tessuti molli attorno all'arteria epatica comune (stazione linfonodale 8). Viene isolata la vena gastrica di sinistra, che poggia sul tripode, e si seziona nel punto in cui drena nella vena mesenterica. L'arteria epatica comune viene scheletrizzata fino al tripode celiaco [Figura 8], per asportare i tessuti che contengono i linfonodi della stazione 9.



*Figura 8: SA arteria splenica, CHA arteria epatica comune, LGA arteria gastrica sinistra, CT tronco celiaco [41]*

A questo punto si procede con l'identificazione dell'arteria gastrica di sinistra e, la dissezione dei tessuti molli intorno a questa e la sezione del vaso all'origine permettono l'asportazione della stazione 7. I vasi splenici vengono scheletrizzati e così facendo si asportano i linfonodi della stazione 11.

Ora si procede alla mobilizzazione del margine prossimale: la piccola curva dello stomaco va liberata dalle adesioni tissutali fino a raggiungere la crus diaframmatica. Vanno asportati i tessuti intorno all'esofago intra-addominale, alla porzione destra del cardias ed alla piccola curva dello stomaco, che contengono le stazioni linfonodali 1 e 3, per preparare la resezione prossimale. Viene effettuata anche la vagotomia tronculare, sezionando il nervo vago anteriore e posteriore. Dopo aver mobilizzato completamente lo stomaco, questo va sezionato con una stapler lineare endoscopica con carica da 45mm, assicurando un adeguato margine prossimale. [32]

➤ **Gastrectomia totale con Linfadenectomia D2**

La resezione gastrica totale è indicata nelle localizzazioni prossimali del carcinoma gastrico. In tali casi è raccomandata la linfadenectomia della stazione 10 comprendente i linfonodi residenti sull'ilo splenico. L'approccio può consistere in una gastrectomia totale con splenectomia o una gastrectomia totale con preservazione della milza. Sebbene una splenectomia può condurre a complicanze note come gli ascessi subfrenici e la sindrome post splenectomia, la dissezione dei linfonodi a questo livello può risultare molto complicata e perciò la conservazione dell'organo è riservata a chirurghi esperti. La tecnologia robotica chiaramente può garantire una maggiore pulizia del gesto chirurgico e aiutare il chirurgo nel rispettare l'integrità splenica evitando sanguinamenti e conseguenti complicanze.

La gastrectomia totale con preservazione della milza robotica richiede, oltre che la sezione dei vasi gastroepiploici di sinistra, la sezione dei vasi gastrici brevi. Va identificata la porzione distale dei vasi splenici dietro alla porzione distale del pancreas, che va quindi scheletrizzata fino alla milza. Vanno rimossi completamente i tessuti molli che circondano l'ilo e i vasi splenici, completando la dissezione in direzione della porzione prossimale dei vasi. La gastrectomia totale con splenectomia richiede la mobilizzazione del pancreas distale e della milza.

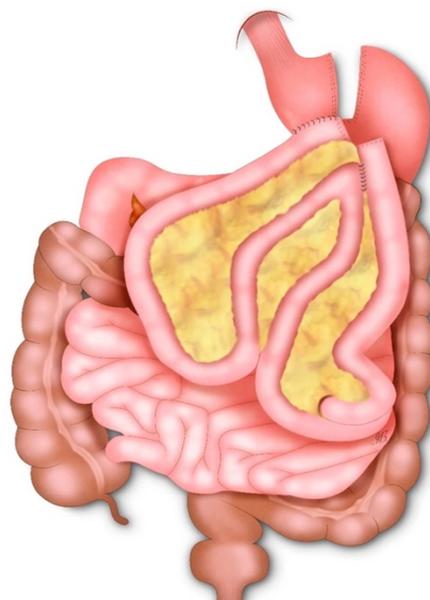
I vasi splenici, isolati dal pancreas distale, sono legati e sezionati a circa 5-6 cm dal tripode celiaco.

Una volta sezionato il margine prossimale e il margine duodenale, lo stomaco viene portato fuori per mezzo di una mini-laparotomia di servizio a livello ipogastrico, secondo Pfannenstiel, la quale breccia verrà suturata a fine intervento.

Dopo la gastrectomia e la linfadenectomia robotica, vi sono diversi metodi per il confezionamento di un'anastomosi gastrointestinale intracorporea o extracorporea. Ogni approccio ha vantaggi e svantaggi. La corretta selezione della ricostruzione gastrointestinale dopo un intervento di resezione gastrica per neoplasia dipende dall'estensione della resezione e dalla preferenza del chirurgo. La ricostruzione viene effettuata mediante anastomosi esofago-digiunale termino-laterale (questo nella gastrectomia totale), oppure anastomosi gastro-digiunale (nella sub-totale). L'anastomosi esofago digiunale nel nostro centro viene eseguita mediante tecnica manuale a doppio strato secondo Higa, che oltre a sfruttare il fine ed efficace movimento degli strumenti robotici, permette di distribuire il grado

di trazione dell'anastomosi su più livelli, diminuendo le chances di deiscenza. L'anastomosi gastro digiunale invece viene performata con tecnica semi-meccanica.

Come primo step per ricostruire la continuità intestinale, viene identificato il legamento di Treitz e a partire da questo si misurano circa 50 cm di digiuno a livello del quale si confeziona la prima anastomosi (primo loop) con la tasca gastrica o il moncone esofageo. Successivamente si pratica l'anastomosi entero-entero latero-laterale montata su ansa a Y con tecnica Dual Loop, a circa 60 cm di digiuno distali (secondo loop) dalla prima anastomosi, e



*Figura 9 Ricostruzione Dual Loop [35]*

sull'ansa afferente del loop (quella biliare) a circa 10/15 cm della anastomosi gastro/esofago-digiunale. Dopodichè si seziona il digiuno tra le due anastomosi mediante suturatrice meccanica lineare. L'utilizzo di questa tecnica, nata dalla chirurgia bariatrica, oltre alla marcata facilità di esecuzione, ha dimostrato di poter ridurre l'incidenza di ernia interna. [35] [Figura 9].

Dopo il confezionamento delle due anastomosi, si procede al controllo di entrambe le anastomosi mediante blu di metilene somministrato tramite sondino naso gastrico, e il mancato spandimento di blu dall'anastomosi ne sancisce l'integrità.

Si posiziona un drenaggio aspirativo paranastomotico e paraduodenale.

La gestione postoperatoria dei pazienti sottoposti a gastrectomia robotica comprende la gestione della rialimentazione per os quanto prima possibile, un adeguato supporto parenterale, il controllo del dolore, la profilassi per la trombosi venosa profonda e gli esami ematochimici. [32]

Nel nostro centro vengono eseguiti i seguenti esami imaging di controllo, per analizzare l'adeguato transito del mezzo di contrasto e il suo eventuale spandimento attraverso le anastomosi confezionate:

- Nella gastrectomia sub-totale in III giornata post-operatoria il Paziente è sottoposto a Rx esofago-stomaco-duodeno dopo somministrazione di Gastrografin per os
- Nella gastrectomia totale in V giornata post-operatoria il Paziente è sottoposto a TC torace-addome dopo somministrazione di Gastrografin per os.

### 3.5 LA CLASSIFICAZIONE DELLE COMPLICAZIONI POST-OPERATORIE SECONDO CLAVIEN DINDO

La classificazione di Clavien-Dindo delle complicanze chirurgiche viene applicata come uno strumento semplice ampiamente utilizzato per valutare e riportare le complicanze post-operatorie in chirurgia generale. Stilata nel 1992, consentì fin da subito di documentare lo scoring di gravità delle complicanze delle procedure chirurgiche in una maniera standardizzata, facilitando anche il trattamento dei dati relativi negli studi e metanalisi. Nel *grado I* di questa scala, troviamo qualsiasi deviazione dall'ordinario decorso post-operatorio senza la necessità di impiegare trattamenti farmacologici, chirurgici, procedure endoscopiche o di radiologia interventistica. Sono permessi somministrazioni di alcuni farmaci come antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, infusione di elettroliti e fisioterapia. Il *grado II* invece prevede l'utilizzo di farmaci non permessi nel punto precedente. La trasfusione di emazie e l'utilizzo della nutrizione parenterale sono incluse. Il *grado III* prevede il ricorso a un re-intervento chirurgico, un trattamento endoscopico o di radiologia interventistica, suddividendolo in un *grado IIIa* se l'intervento non necessita di una anestesia generale, *IIIb* se invece ne è dipendente. Nel *grado IV* la complicanza insorta mette in pericolo di vita il paziente richiedendo l'intervento dell'unità di cure intermedie o intensive; *IVa* si ha disfunzione di un singolo organo, *IVb* multi-organo. Nel *grado V* si arriva a un quadro tale che la complicanza è responsabile della morte del paziente. [33]

<b>Grade</b>	<b>Definition</b>
<i>Grade I</i>	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment, or surgical, endoscopic, and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
<i>Grade II</i>	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
<i>Grade III</i>	Requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention
<i>Grade IIIa</i>	Intervention not under general anesthesia
<i>Grade IIIb</i>	Intervention under general anesthesia
<i>Grade IV</i>	Life-threatening complication (including central nervous system complications) requiring IC/ICU management
<i>Grade IVa</i>	Single organ dysfunction (including dialysis)
<i>Grade IVb</i>	Multiorgan dysfunction
<i>Grade V</i>	Death of a patient

Figura 10 Classificazione di Clavien Dindo

### 3.6 L'ANALISI STATISTICA DEI DATI

L'analisi è stata realizzata nell'ambiente statistico R (versione 4.0.3) [36].

La significatività statistica è stata assunta con P value < 0.05.

Per ciascuna variabile continua sono riportate le seguenti statistiche: n = numero di casi; Min = valore minimo; q1 = primo quartile;  $\tilde{x}$  = mediana;  $\bar{x}$  = media; q3 = terzo quartile; Max = valore massimo; s = deviazione standard; IQR = range interquartile (q3 - q1).

Tali variabili sono state analizzate mediante *Shapiro-Wilk test*, che non consente di accettare l'ipotesi nulla di normalità delle rispettive distribuzioni ed inducendo ad avvalersi di test non parametrici nei successivi confronti tra gruppi per variabili continue. In ragione del numero di stratificazioni (n = 2) e dell'esito del test di normalità delle distribuzioni per il confronto tra

gruppi su variabili continue è stato utilizzato il test non parametrico *Wilcoxon rank sum Test* [37].

Mentre i confronti tra i gruppi sulle variabili di categorizzazione sono stati affrontati mediante l'applicazione del *Fisher exact test* [38]. L'analisi di sopravvivenza è stata condotta sull'intera casistica applicando lo stimatore di Kaplan-Meier [39] e i confronti tra le curve di sopravvivenza sono stati realizzati mediante il log-rank test [40]

Per il calcolo della variabile tempo, invece, sono state assunte le date riferite all'intervento ed al decesso/fine follow-up.

La regressione di Cox a rischi proporzionali è stata impostata per la casistica SURV1yr assumendo le principali variabili del dataset come potenziali predittori indipendenti di sopravvivenza (overall survival)

#### 4. RISULTATI DELLO STUDIO

- *Confronti tra gruppi (intera casistica) su variabili continue*

I confronti tra gruppi su variabili continue sono stati condotti sull'intera casistica stratificando per la variabile GROUP :

Variable	Levels	n	Min	q <sub>1</sub>	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	q <sub>3</sub>	Max	s	IQR
AGE	ROBOT	35	47.00	65.50	74.00	71.57	79.00	84.00	9.75	13.50
	VIDEO	46	48.00	70.00	74.00	73.35	78.00	89.00	8.09	8.00
<i>p</i> = 0.64	all	81	47.00	68.00	74.00	72.58	79.00	89.00	8.83	11.00
IMMUNOF	ROBOT	30	0.00	0.00	0.00	0.73	1.00	3.00	0.98	1.00
	VIDEO	42	0.00	0.00	1.00	1.29	2.00	3.00	1.20	2.00
<i>p</i> = 0.04	all	72	0.00	0.00	1.00	1.06	2.00	3.00	1.14	2.00
SURGTIME	ROBOT	35	255.00	300.00	340.00	350.14	400.00	510.00	71.51	100.00
	VIDEO	46	170.00	270.00	292.50	294.78	325.00	440.00	50.07	55.00
<i>p</i> = 0.00068	all	81	170.00	270.00	310.00	318.70	350.00	510.00	65.92	80.00
HOSPSTAY	ROBOT	35	6.00	9.00	11.00	13.17	15.00	33.00	5.94	6.00
	VIDEO	46	5.00	8.00	9.00	10.04	11.75	21.00	3.33	3.75
<i>p</i> = 0.0086	all	81	5.00	8.00	10.00	11.40	13.00	33.00	4.86	5.00
LYMPHRETRIEV	ROBOT	35	4.00	15.50	21.00	22.17	29.00	53.00	10.39	13.50
	VIDEO	46	1.00	19.25	24.00	26.11	31.75	61.00	11.45	12.50
<i>p</i> = 0.15	all	81	1.00	18.00	23.00	24.41	30.00	61.00	11.11	12.00
LYMPHM	ROBOT	35	0.00	0.00	0.00	3.66	5.50	41.00	7.42	5.50
	VIDEO	46	0.00	0.00	2.00	5.09	7.75	29.00	6.82	7.75
<i>p</i> = 0.19	all	81	0.00	0.00	1.00	4.47	7.00	41.00	7.08	7.00
TIME	ROBOT	35	0.72	1.08	7.20	12.36	21.90	38.01	12.06	20.81
	VIDEO	46	0.72	20.73	38.09	39.17	56.26	100.80	25.11	35.53
<i>p</i> < 0.00001	all	81	0.72	5.06	21.90	27.58	42.35	100.80	24.39	37.28
TIMEAD	ROBOT	35	1.12	10.42	18.54	21.07	32.84	47.57	13.93	22.42
	VIDEO	46	0.72	21.67	55.48	50.61	72.55	120.30	32.51	50.88
<i>p</i> = 0.000034	all	81	0.72	13.18	29.52	37.84	57.63	120.30	29.90	44.45

L'età, prima variabile continua presa in considerazione, non presenta una significatività a livello statistico ( $p=0.64$ ), con una omogeneità che si riscontra sia nell'età minima, in quella massima e in quella media (quest'ultima  $71.57 \pm 9.75$  nel gruppo ROBOT,  $73.53 \pm 8.09$  nei VIDEO).

La durata della procedura chirurgica, in minuti, è risultata maggiore nella popolazione ROBOT ( $p=0.00068$ ) nei seguenti termini: nei ROBOT  $350.14 \pm 71.51$  di media (e 340 di mediana), nei VIDEO  $294.78 \pm 50.07$  ( $242$  di mediana).

La durata di degenza ospedaliera ha dato esito a risultati a favore della coorte VIDEO, con  $10.04 \pm 3.33$  giorni di media, rispetto  $13.17 \pm 5.94$  giorni di media di degenza ospedaliera registrata nei ROBOT (mediana ROBOT=11, mediana VIDEO=9) presenta una significatività statistica,  $p=0.0086$

Per quanto il numero dei linfonodi resecati medi, sono stati  $26.11 \pm 11.45$  nel gruppo VIDEO, e  $22.17 \pm 10.39$  in quella ROBOT ( $p=0.15$ )

Di questi nei VIDEO sono risultati positivi all'analisi istologica  $5.09 \pm 6.82$ , nei ROBOT  $3.66 \pm 7.42$ , senza però una significatività statistica rilevante,  $p=0.19$ .

Per quanto riguarda la variabile TIME, tempo di follow up effettivo, è stata analizzata in mesi e corrisponde al lasso di tempo trascorso tra la data dell'intervento chirurgico e la data del follow up o di morte del paziente, nel caso questo fosse già deceduto. Per la categoria VIDEO si è constatata una media di  $39.17 \pm 25.11$  mesi, tempo di osservazione maggiore rispetto alla coorte ROBOT che ha registrato una media di  $12.36 \pm 12.06$ .  $p=0.00001$

Per la variabile TIMEAD e quindi il periodo di osservazione tra l'intervento e la data di fine follow-up al 15/05/2022, il gruppo VIDEO presenta una media di  $50.61 \pm 32.51$ , ROBOT  $21.07 \pm 13.93$ ,  $p=0.000034$ .

- *Confronti tra gruppi (intera casistica) su variabili di categorizzazione:*

Variable	Levels	n <sub>ROBOT</sub>	% <sub>ROBOT</sub>	n <sub>VIDEO</sub>	% <sub>VIDEO</sub>	n <sub>all</sub>	% <sub>all</sub>
SEX	F	15	42.9	23	50.0	38	46.9
	M	20	57.1	23	50.0	43	53.1
<i>p</i> = 0.65	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
COMORB	NO	12	34.3	3	6.5	15	18.5
	YES	23	65.7	43	93.5	66	81.5
<i>p</i> = 0.0029	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
LOCAL	ANGULUS	6	17.1	1	2.2	7	8.6
	ANTRUM	11	31.4	21	45.6	32	39.5
	BODY	10	28.6	18	39.1	28	34.6
	CARDIA	5	14.3	3	6.5	8	9.9
	FONDO	0	0.0	2	4.3	2	2.5
	GEJUNCTION	1	2.9	1	2.2	2	2.5
	PYLORUS	2	5.7	0	0.0	2	2.5
<i>p</i> = 0.04	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
TYPETUM	ADK	27	77.1	32	69.6	59	72.8
	EGC	8	22.9	13	28.3	21	25.9
	GEA	0	0.0	1	2.2	1	1.2
<i>p</i> = 0.77	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
LAUREN	DIFF	10	29.4	14	31.8	24	30.8
	INTEST	21	61.8	29	65.9	50	64.1
	MISTO	3	8.8	1	2.3	4	5.1
<i>p</i> = 0.50	all	34	100.0	44	100.0	78	100.0
NEOAD	NO	19	54.3	43	93.5	62	76.5
	YES	16	45.7	3	6.5	19	23.5
<i>p</i> < 0.0001	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0

Nella coorte VIDEO vi è una completa parità tra la prevalenza dei due sessi, 23 pazienti maschi e 23 femmine, mentre nel braccio ROBOT 15 sono pazienti di sesso femminile, il 42.9%, e 20 di sesso maschile, 57.1%.

Per quanto concerne la localizzazione, nel gruppo ROBOT 17.1% dei pazienti presentava la lesione tumorale a livello dell'angulus gastrico, 31.4% a livello dell'antro, 28.6% a livello del corpo, 14.3% nel cardias, 0.0% nel fundus, 2.9% sulla giunzione esofago-gastrica e 5.7% sul piloro. Nel gruppo VIDEO invece 2.2% angulus, 45.6% antro, 39.1% corpo, 6.5% cardias, 4.3% fondo, 2.2% giunzione esofago-gastrica, 0.0% piloro.

L'Early Gastric Cancer è presente in 8 pazienti (22.9%) del braccio robotico, mentre ricorre per 13 casi (28.3%) nel gruppo laparoscopico.

Per la classificazione istologica secondo Lauren, 10 pazienti nel gruppo ROBOT presentano istotipo Diffuso (29.4%), 21 il tipo Intestinale (61.8%), 3 il fenotipo Misto (8.8%). Nella coorte VIDEO invece, 14 il tipo Diffuso (31.8%), 29 il fenotipo Intestinale (65.9%) e 1 paziente il tipo Misto (2.3%).

Il trattamento Neoadiuvante invece è stato riservato a 16 pazienti (45.7%) del gruppo robotico, rispetto ai soli 3 pazienti (6.5%) della fazione laparoscopica.

Variable	Levels	n <sub>ROBOT</sub>	% <sub>ROBOT</sub>	n <sub>VIDEO</sub>	% <sub>VIDEO</sub>	n <sub>all</sub>	% <sub>all</sub>
RESPCOMPL	NO	33	94.3	38	82.6	71	87.7
	YES	2	5.7	8	17.4	10	12.3
<i>p</i> = 0.17	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
ABDOMINCOMPL	NO	32	91.4	43	93.5	75	92.6
	YES	3	8.6	3	6.5	6	7.4
<i>p</i> = 1.00	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
ABDOMWALLCOMPL	NO	34	97.1	45	97.8	79	97.5
	YES	1	2.9	1	2.2	2	2.5
<i>p</i> = 1.00	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
GASTRECTOMY	SUB	25	71.4	33	71.7	58	71.6
	TOT	10	28.6	13	28.3	23	28.4
	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
<i>p</i> = 1.00	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
MARGIN	IND	33	94.3	38	82.6	71	87.7
	INF	2	5.7	8	17.4	10	12.3
<i>p</i> = 0.17	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
STAGE	0	1	2.9	0	0.0	1	1.2
	IA	9	25.7	11	23.9	20	24.7
	IB	3	8.6	8	17.4	11	13.6
	IIA	8	22.9	4	8.7	12	14.8
	IIB	2	5.7	4	8.7	6	7.4
	IIIA	3	8.6	3	6.5	6	7.4
	IIIB	7	20.0	12	26.1	19	23.5
	IIIC	0	0.0	4	8.7	4	4.9
	IV	2	5.7	0	0.0	2	2.5
<i>p</i> = 0.18	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
CLAVIEN	C0	26	74.3	19	41.3	45	55.6
	CI	4	11.4	6	13.0	10	12.3
	CII	4	11.4	17	37.0	21	25.9
	CIIA	0	0.0	2	4.3	2	2.5
	CIIB	1	2.9	1	2.2	2	2.5
	CIV	0	0.0	1	2.2	1	1.2
<i>p</i> = 0.01	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
DISEASESTATUS	DEATH	1	2.9	23	50.0	24	29.6
	WITH	7	20.0	2	4.3	9	11.1
	WITHOUT	27	77.1	21	45.6	48	59.3
<i>p</i> = 0.0005	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0
STATUS	ALIVE	28	80.0	23	50.0	51	63.0
	DEATH	7	20.0	23	50.0	30	37.0
<i>p</i> = 0.01	all	35	100.0	46	100.0	81	100.0

La classificazione delle complicanze postoperatorie sono state divise in complicanze respiratorie, addominali e di parete. Nella coorte ROBOT 2 casi (5.7%) sono andati incontro a complicanze respiratorie, rispetto agli 8 casi (17.4%) registrati nei casi VIDEO. Per quanto riguarda invece le complicanze addominali, nei pazienti robotici sono stati descritti 3 casi (8.6%), come del resto 3 sono i casi visti nei laparoscopici (6.5%). Le complicazioni di parete invece si sono registrate in entrambi i gruppi in un solo paziente per ognuno (2.9% ROBOT, 2.2% VIDEO). In nessuno delle tre variabili comunque è descritta una p significativa.

Delle 35 Gastrectomie Robotiche eseguite, 25 sono resezioni subtotali (71.4%) e le restanti 10 sono resezioni totali (28.6%). Di quelle eseguite con tecnica laparoscopica invece, 33 (71.7%) sono gastrectomie subtotali, e 13 le resezioni totali (28.3%).

I margini, ottenuti dalla resezione del pezzo operatorio invece, sono stati valutati all'analisi istologica, e sono risultati indenni da infiltrazione tumorale in 33 pazienti (94.3%) dei 35 robotici, mentre nel gruppo video in 38 dei 46 casi (82.6%).

Lo staging della neoplasia invece, presenta le seguenti casistiche:

stadio 0: 2.9% (1/35) ROBOT– 0% (0/46) VIDEO

stadio IA: 25.7% (9/35) ROBOT – 23.9 % (11/46) VIDEO

stadio IIB: 8.6% (3/35) ROBOT – 17.4% (8/46) VIDEO

stadio IIA: 22.9% (8/35) ROBOT – 8.7% (4/46) VIDEO

stadio IIB: 5.7% (2/35) ROBOT – 8.7% (4/46) VIDEO

stadio IIIA: 8.6% (3/35) ROBOT – 6.5% (3/46) VIDEO

stadio IIIB: 20.0% (7/35) ROBOT – 26.1% (12/46) VIDEO

stadio IIIC: 0 % (0/35) ROBOT – 8.7% (4/46) VIDEO

stadio IV: 5.7% (2/35) ROBOT – 0% (0/46) VIDEO

Per la valutazione delle complicanze postoperatorie si deciso di utilizzare la scala di valutazione di Clavien-Dindo [33]. Il confronto tra i due gruppi, ha sancito una maggiore preponderanza di complicazioni di alto grado, Clavien Dindo  $\geq$  2, nel gruppo laparoscopico rispetto al braccio robotico, con una  $p=0.01$  statisticamente significativa. Di seguito i risultati:

CLAVIEN DINDO 0: ROBOT 26 (74.3%) – VIDEO 19 (41.3%)

CLAVIEN DINDO I: ROBOT 4 (11.4%) – VIDEO 6 (13.0%)

CLAVIEN DINDO II: ROBOT 4 (11.4%) – VIDEO 17 ( 37.0%)

CLAVIEN DINDO IIIa: ROBOT 0 (0.0%) – VIDEO 2 (4.3%)

CLAVIEN DINDO IIIb: ROBOT 1 (2.9%) – VIDEO 1 (2.2%)

CLAVIEN DINDO IV: ROBOT 0 (0.0) – VIDEO 1 (2.2%)

La variabile non dicotomica DISEASESTATUS è indice dello studio fatto sull'intera popolazione che analizza la presenza o meno di malattia neoplastica recidivante nei pazienti in vita, utilizzando come data di riferimento 15/05/2022, e l'eventuale decesso dei pazienti.

Nell'insieme robotico sono risultati 28 pazienti in vita (80%) al momento dell'analisi, contro i 23 del gruppo laparoscopico (50%).

- *Confronto delle curve di sopravvivenza nella popolazione SRUV1yr*

Per quanto riguarda il confronto delle curve di sopravvivenza, in termini di overall survival, si è ritenuto opportuno riprodurre l'analisi sulla nuova popolazione (riducendo a 72 il numero di casi totali, popolazione SURV1yr) di pazienti in grado di soddisfare un periodo di osservazione potenziale post-trattamento di almeno 1 anno, considerando sempre come periodo di osservazione quello intercorrente tra la data della procedura chirurgica e una data di fine follow up impostata a 15/05/2022.

La curva di sopravvivenza generale (overall survival) nella popolazione SURV1yr, assumendo il periodo di osservazione standardizzato al 15/05/2022 per i pazienti censored (variabile TIMEAD), ha dato luogo al plot riportato.[Figura 11 ]

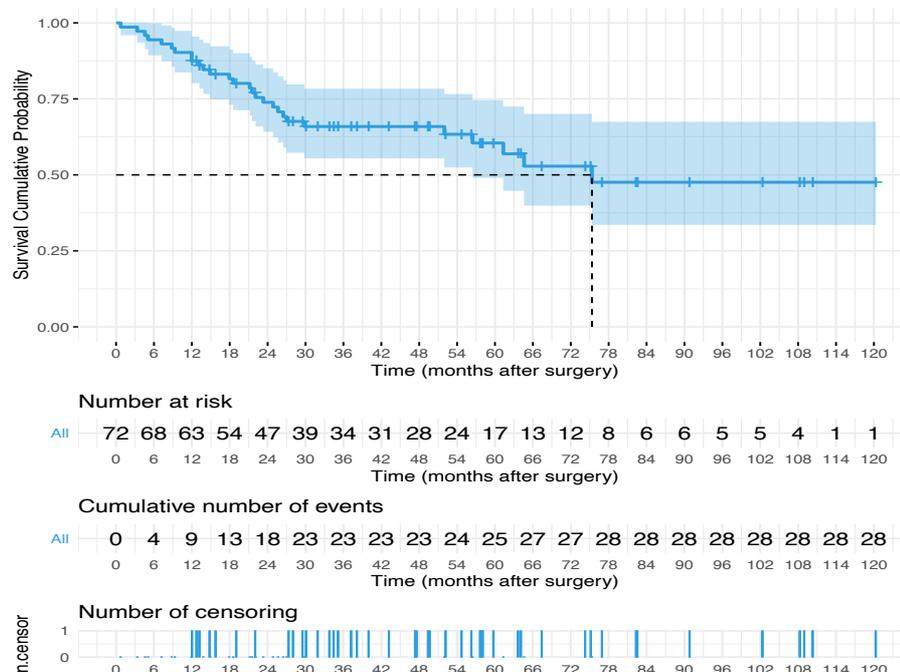


Figura 11

Assumendo il periodo di osservazione standardizzato al 15/05/2022, il confronto tra le curve di Kaplan-Meier l'analisi tra il gruppo ROBOT contro VIDEO nella popolazione SURV1yr non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nella probabilità cumulativa di sopravvivenza generale (overall survival) post-gastrectomia [Figura 12].

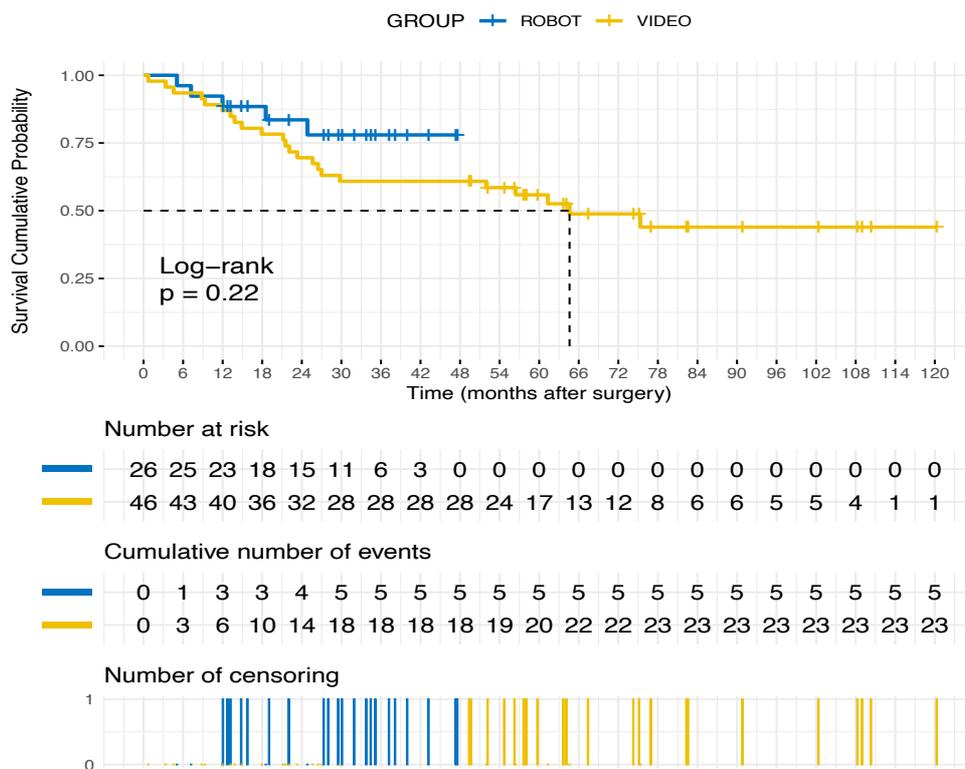


Figura 12

Il confronto tra le curve di Kaplan-Meier per l'analisi tra il braccio ROBOT e VIDEO non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nella probabilità cumulativa di sopravvivenza ad 1 anno post-gastrectomia, assumendo il periodo di osservazione standardizzato al 15/05/2022 [Figura 13].

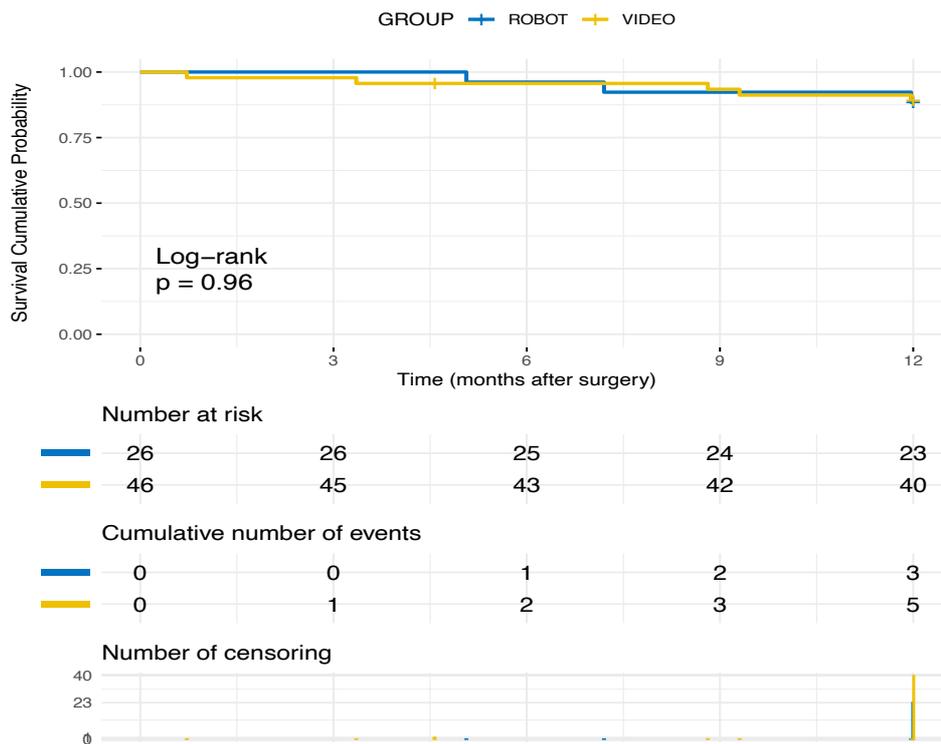


Figura 13

Per quanto riguarda i modelli di regressione di Cox a rischi proporzionali per la sopravvivenza ad 1 anno dal trattamento nella popolazione SURV1yr, con periodo di osservazione standardizzato al 15/05/2022 , gli output sono stati riportati nella seguente forma semplificata : beta: coefficiente di regressione; HR: hazard ratio; CI: intervallo di confidenza.

##	beta	HR (95% CI for HR)	wald.test	p.value
## GROUP	0.61	1.8 (0.679-4.94)	1.4	0.232
## AGE	-0.04	0.96 (0.918-1.01)	3	0.0836
## SEX	-0.17	0.85 (0.403-1.78)	0.19	0.663
## COMORB	-0.33	0.72 (0.272-1.92)	0.43	0.514
## NEOAD	-0.51	0.6 (0.181-2)	0.68	0.408
## RESPCOMPL	-0.12	0.88 (0.304-2.56)	0.05	0.819
## GASTRECTOMY	0.51	1.7 (0.77-3.63)	1.7	0.194
## SURGTIME	0.0029	1 (0.997-1.01)	1	0.314
## HOSPSTAY	0.049	1.1 (0.964-1.14)	1.3	0.258
## LYMPHM	0.045	1 (1.01-1.09)	5.2	0.0219
## LYMPHRETRIEV	-0.023	0.98 (0.944-1.01)	1.7	0.196

La regressione di Cox univariata ha restituito una significativita` statistica per le variabili AGE , età del paziente (con coefficiente di regressione negativo) e SURGTIME, durata dell'intervento chirurgico.

Di seguito è riportato il rank-hazard plot per le variabili costitutive del modello multivariato. [Figura 14]

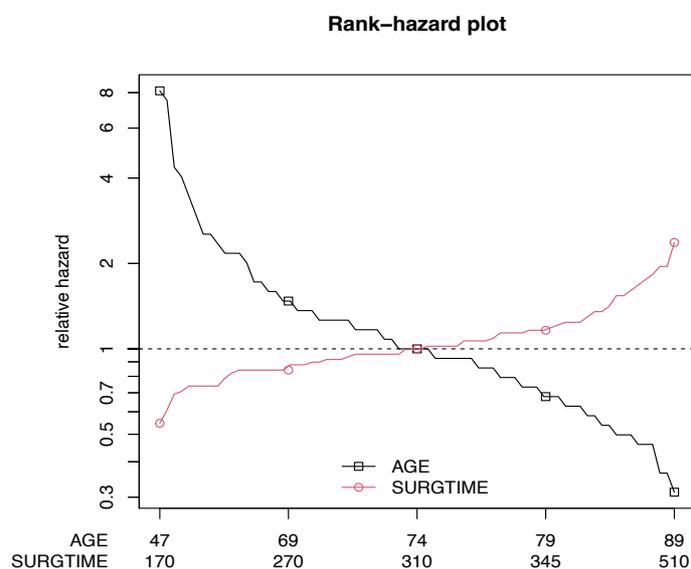


Figura 14

## 5. DISCUSSIONE

Le risultanze dell'analisi condotta sull'intera popolazione, hanno restituito degli output in linea con il pensiero che l'approccio robotico per il trattamento chirurgico del carcinoma gastrico possa riprodurre dei risultati analoghi rispetto al già consolidato approccio laparoscopico. Per quanto riguarda gli short-terms outcomes, il confronto tra molte variabili non ha fornito una significatività statistica rilevante, ma alcuni dati hanno dato esito a spunti decisamente interessanti: per la variabile SURGTIME, durata dell'intervento chirurgico, la coorte VIDEO si è dimostrata avere una media di tempo in termini di minuti inferiore al braccio ROBOT, risultato a favore del pensiero che le procedure robotiche presentino delle durate complessivamente maggiori rispetto alla chirurgia tradizionale causate soprattutto dall'allestimento del docking robotico. Inoltre, nel nostro caso, essendo i pazienti selezionati i primi casi trattati con procedura robotica, è facile pensare che il team infermieristico e chirurgico fosse ancora in piena curva di apprendimento, e che quindi i minuti impiegati ed analizzati nel suddetto studio attualmente, possano, come dimostrato da diversi articoli, dimezzarsi con l'acquisizione di esperienza sul campo. Sempre in linea con questa premessa, è il dato relativo al confronto delle variabili HOSPSTAY, degenza ospedaliera, che si è dimostrato a favore del gruppo laparoscopico: è possibile che, essendo i primi casi di trattamento robotico, vi sia stata una maggiore cautela nelle procedure di dimissioni dei pazienti in questione. Difatti, per quanto riguarda invece le complicanze post operatorie, standardizzate secondo la classificazione di Clavien Dindo, vi è un netto

risultato a favore del gruppo ROBOT, che si esplica nella preponderanza di complicazioni di alto grado, Clavien Dindo  $\geq 2$ , nel gruppo VIDEO. Questo è uno spunto interessante che ha trovato conforto in vari articoli e studi pubblicati dalla letteratura scientifica, in particolare dallo studio di *Ojima*, dal quale la nostra tesi prende ispirazione. [23]

Un risultato non in linea con le verosimili aspettative è stato quello che vede prevalere il gruppo VIDEO sul gruppo ROBOT nel numero dei linfonodi resecati. È necessario però attuare più di una doverosa considerazione: l'utilizzo della terapia neoadiuvante, fortemente maggiore nella coorte robotica, può certamente aver creato un bias che possa aver influenzato la linfadenectomia con conseguente minor numero di linfonodi resecati rispetto al gruppo laparoscopico. Questo perché la terapia antineoplastica può senza dubbio aver determinato una maggior fibrosi dei tessuti, e quindi aver reso i piani anatomici meno identificabili con conseguenti limitazioni nella sezione dei tessuti molli contenenti le stazioni linfonodali. D'altro canto il team chirurgico in questione è fortemente specializzato nella chirurgia laparoscopica e pienamente capace di attuare una linfadenectomia D2 tramite questa tecnica, per cui i casi VIDEO sono ampiamente fuori dalla curva di crescita, al contrario degli interventi robotici che, come precedentemente espresso, sono i primi operati con il Da Vinci dall'equipe. Nello studio di *Ojima*, nel quale viene registrato allo stesso modo un numero di linfonodi resecati non a favore del gruppo robotico, si ritiene che la forte esperienza dei chirurghi nella laparoscopia, punto in comune con il nostro team, e l'utilizzo di tecnologia all'avanguardia, che permettono una chiara

visione del campo operatorio, come l'impiego di schermi 4K, possano avere influenzato questa variabile a beneficio del gruppo laparoscopico. [23]

In merito del confronto delle curve di sopravvivenza invece non vi sono risultati che possano suggerire una superiorità della chirurgia robotica in termini di long-termes outcomes e overall survival. Nella popolazione SURV1yr, sia all'analisi delle curve di sopravvivenza, e sia al confronto delle curve di Kaplan-Meier, non possiamo fornire una differenza statisticamente significativa nella possibilità cumulativa di sopravvivenza post gastrectomia, né considerando la data effettiva di fine follow-up, né considerando la sopravvivenza ad un anno post-procedura. Seppur recentemente sull'analisi della sopravvivenza stiano aumentando gli articoli scientifici pubblicati, quello dello studio dell'overall survival rimane tuttavia un campo di ricerca non pienamente esplorato e ben analizzato nei pazienti che hanno subito gastrectomia con queste due tecniche di chirurgia mininvasiva.

## 6. CONCLUSIONI

In attesa di ulteriori studi randomizzati su grossa scala, le indicazioni all'utilizzo della tecnologia robotica rimangono del tutto simili a quelle della laparoscopia, con la Gastrectomia Robotica che è da considerarsi una procedura efficace e sicura nel trattamento del carcinoma gastrico, con il prospetto di risultati, nel breve termine, migliori rispetto alla procedura laparoscopica.

Certamente in futuro, prendendo atto della considerevole mole di pazienti affetti da tumore gastrico trattati con la procedura robotica da parte del suddetto team chirurgico, questo sarà in grado di fornire un ben più dettagliato studio sulla base di un maggiore consolidamento e una maggiore padronanza della chirurgia robotica acquisita.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Petryszyn P, Chapelle N, Matysiak-Budnik T. Gastric Cancer: Where Are We Heading? Dig Dis. 2020;38(4):280-285. doi: 10.1159/000506509. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32062657.
2. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J. 2014 Dec;55(12):621-8. doi: 10.11622/smedj.2014174. PMID: 25630323; PMCID: PMC4291998.
3. Correa P. Gastric cancer: overview. Gastroenterol Clin North Am. 2013 Jun;42(2):211-7. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.002. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23639637; PMCID: PMC3995345.
4. Linee guida AIOM 2020 – Neoplasie dello stomaco e della giunzione esofago-gastrica.
5. Sunakawa Y, Lenz HJ. Molecular classification of gastric adenocarcinoma: translating new insights from the cancer genome atlas research network. Curr Treat Options Oncol. 2015 Apr;16(4):17. doi: 10.1007/s11864-015-0331-y. PMID: 25813036.

6. Harrison: Principi di Medicina Interna 19<sup>a</sup> edizione Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo Casa editrice Ambrosiana
7. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† E. C. Smyth<sup>1</sup>, M. Verheij<sup>2</sup>, W. Allum<sup>3</sup>, D. Cunningham<sup>4</sup>, A. Cervantes<sup>5</sup> & D. Arnold<sup>6</sup> on behalf of the ESMO Guidelines Committee.
8. Fugazzola P, Ansaloni L, Sartelli M, et al. Advanced gastric cancer: the value of surgery. *Acta Biomed.* 2018;89(8-S):110-116. Published 2018 Dec 17. doi:10.23750/abm.v89i8-S.7897
9. Jin P, Ji X, Tian Y. Surgical management of oligometastatic disease in gastric cancer. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020 Oct;44(5):638-645. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.003. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32147440.
10. Kim MC, Jung GJ, Kim HH. Learning curve of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymphadenectomy for early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2005 Dec 21;11(47):7508-11. doi: 10.3748/wjg.v11.i47.7508. PMID: 16437724; PMCID: PMC4725181.
11. Master Techniques in Surgery: Gastric Surgery, 1e by Michael S. Nussbaum Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business

12. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis Jianglei Ma<sup>†</sup>, Xiaoyao Li<sup>†</sup>, Shifu Zhao, Ruifu Zhang and Dejun Yang
13. Advances in Laparoscopic and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer Sheng-Han Tsai & Chien-An Liu & Kuo-Hung Huang & Yuan-Tzu Lan & Ming-Huang Chen & Yee Chao & Su-Shun Lo & Anna Fen-Yau Li & Chew-Wun Wu & Shih-Hwa Chiou & Muh Hwa Yang & Yi-Ming Shyr & Wen-Liang Fang.
14. Role of robotic gastrectomy using da Vinci system compared with laparoscopic gastrectomy: initial experience of 20 consecutive cases Jyewon Song & Wook Ho Kang & Sung Jin Oh & Woo Jin Hyung & Seung Ho Choi & Sung Hoon Noh
15. Robotic Morris B. Robotic surgery: applications, limitations, and impact on surgical education. *MedGenMed*. 2005;7(3):72. Published 2005 Sep 27.
16. Jefferson TO, Abraha J, Chiarolla E, Corio M, Paone S, Piccoli M, Pietrabissa A, Cerbo M: Chirurgia robotica, Roma, marzo 2017.

17. Camberlin, C., S. Arnaud, M. Leys and C. Laet (2009) "Robot-assisted surgery: health technology assessment (Structured abstract)." Health Technology Assessment Database.
  
18. Luthringer T, Aleksic I, Caire A, Albala DM. Developing a successful robotics program. *Curr Opin Urol.* 2012 Jan;22(1):40-6. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834d5455. PMID: 22037321.
  
19. Fleming CA, Ali O, Clements JM, Hirniak J, King M, Mohan HM, Nally DM, Burke J; Association of Surgeons in Training (ASIT). Surgical trainee experience and opinion of robotic surgery in surgical training and vision for the future: a snapshot study of pan-specialty surgical trainees. *J Robot Surg.* 2021 Nov 26:1–10. doi: 10.1007/s11701-021-01344-y. Epub ahead of print. PMID: 34826106; PMCID: PMC8616984.
  
20. Isobe T, Murakami N, Minami T, Tanaka Y, Kaku H, Umetani Y, Kizaki J, Aoyagi K, Fujita F, Akagi Y. Robotic versus laparoscopic distal gastrectomy in patients with gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *BMC Surg.* 2021 Apr 21;21(1):203. doi: 10.1186/s12893-021-01212-4. PMID: 33882906; PMCID: PMC8059032.

21. Guerrini GP, Esposito G, Magistri P, Serra V, Guidetti C, Olivieri T, Catellani B, Assirati G, Ballarin R, Di Sandro S, Di Benedetto F. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: The largest meta-analysis. *Int J Surg*. 2020 Oct;82:210-228. doi: 10.1016/j.ijso.2020.07.053. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32800976.
22. Lu J, Zheng CH, Xu BB, Xie JW, Wang JB, Lin JX, Chen QY, Cao LL, Lin M, Tu RH, Huang ZN, Lin JL, Zheng HL, Huang CM, Li P. Assessment of Robotic Versus Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2021 May 1;273(5):858-867. doi: 10.1097/SLA.0000000000004466. PMID: 32889876.
23. Ojima T, Nakamura M, Hayata K, Kitadani J, Katsuda M, Takeuchi A, Tominaga S, Nakai T, Nakamori M, Ohi M, Kusunoki M, Yamaue H. Short-term Outcomes of Robotic Gastrectomy vs Laparoscopic Gastrectomy for Patients With Gastric Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021 Oct 1;156(10):954-963. doi: 10.1001/jamasurg.2021.3182. PMID: 34468701; PMCID: PMC8411361.
24. Ma J, Li X, Zhao S, Zhang R, Yang D. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2020 Nov

24;18(1):306. doi: 10.1186/s12957-020-02080-7. PMID:  
33234134; PMCID: PMC7688002.

25. Shibasaki S, Suda K, Obama K, Yoshida M, Uyama I. Should robotic gastrectomy become a standard surgical treatment option for gastric cancer? *Surg Today*. 2020 Sep;50(9):955-965. doi: 10.1007/s00595-019-01875-w. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31512060.

26. Obama K, Kim YM, Kang DR, Son T, Kim HI, Noh SH, Hyung WJ. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2018;21:285–95.

27. Zhou J, Shi Y, Qian F, Tang B, Hao Y, Zhao Y, Yu P. Cumulative summation analysis of learning curve for robot-assisted gastrectomy in gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2015;111:760–7.

28. Uyama I, Suda K, Nakauchi M, Kinoshita T, Noshiro H, Takiguchi S, Ehara K, Obama K, Kuwabara S, Okabe H, Terashima M. Clinical advantages of robotic gastrectomy for clinical stage I/II gastric cancer: a multi-institutional prospective single-arm study. *Gastric Cancer*. 2019 Mar;22(2):377-385.

doi: 10.1007/s10120-018-00906-8. Epub 2018 Dec 3. PMID:  
30506394.

29. Kim HI, Han SU, Yang HK, Kim YW, Lee HJ, Ryu KW, Park JM, An JY, Kim MC, Park S, Song KY, Oh SJ, Kong SH, Suh BJ, Yang DH, Ha TK, Kim YN, Hyung WJ. Multicenter Prospective Comparative Study of Robotic Versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2016 Jan;263(1):103-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001249. PMID: 26020107.
30. Turchetti G, Palla I, Pierotti F, Cuschieri A. Economic evaluation of da Vinci-assisted robotic surgery: a systematic review. *Surg Endosc*. 2012 Mar;26(3):598-606. doi: 10.1007/s00464-011-1936-2. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21993935.
31. Gulino G, Antonucci M, Palermo G, D'Agostino D, D'Addressi A, Racioppi M, Pinto F, Sacco E, Bassi P. La tecnologia robotica nel contesto urologico italiano: analisi economica costo-efficacia [Robot technology in the Italian Health-CARE system: cost-efficacy economic analysis]. *Urologia*. 2012 Apr-Jun;79(2):69-80. Italian. doi: 10.5301/RU.2012.9098. PMID: 22388991.

32. Master Techniques in Surgery: Gastric Surgery, le by Michael S. Nussbaum Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business
33. Bolliger, M et al. "Experiences with the standardized classification of surgical complications (Clavien-Dindo) in general surgery patients." *European surgery : ACA : Acta chirurgica Austriaca* vol. 50,6 (2018): 256-261.  
doi:10.1007/s10353-018-0551-z
34. Tsai SH, Liu CA, Huang KH, Lan YT, Chen MH, Chao Y, Lo SS, Li AF, Wu CW, Chiou SH, Yang MH, Shyr YM, Fang WL. Advances in Laparoscopic and Robotic Gastrectomy for Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2017 Jan;23(1):13-17. doi: 10.1007/s12253-016-0131-0. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27747472.
35. Rebecchi, F., Ugliono, E., Palagi, S. *et al.* Robotic "Double Loop" Roux-en-Y gastric bypass reduces the risk of postoperative internal hernias: a prospective observational study. *Surg Endosc* **35**, 4200–4205 (2021).  
<https://doi.org/10.1007/s00464-020-07901-0>
36. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.

37. Test non parametrico, piu` noto come Mann-Whitney test o Wilcoxon-Mann-Whitney test. Cfr. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics Bull.* 1945;1:80-3. Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann Math Stat.* 1947;18:50-60.
38. Fisher RA. On the interpretation of  $\chi^2$  from contingency tables, and the calculation of P. *J R Stat Soc.* 1922;85:87–94
39. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Ass.* 1958;53:457-81.
40. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50:163-70.
41. Patrìti A, Ceccarelli G, Bellochi R, Bartoli A, Spaziani A, Di Zitti L, Casciola L. Robot-assisted laparoscopic total and partial gastric resection with D2 lymph node dissection for adenocarcinoma. *Surg Endosc.* 2008 Dec;22(12):2753-60. doi: 10.1007/s00464-008-0129-0. Epub 2008 Sep 24. PMID: 18813994.
42. Longmore, S.K.; Naik, G.; Gargiulo, G.D. Laparoscopic Robotic Surgery: Current Perspective and Future Directions. *Robotics* **2020**, *9*, 42. <https://doi.org/10.3390/robotics9020042>
43. Kim MC, Heo GU, Jung GJ. Robotic gastrectomy for gastric cancer: surgical techniques and clinical merits. *Surg Endosc.*

2010 Mar;24(3):610-5. doi: 10.1007/s00464-009-0618-9. Epub

2009 Aug 18. PMID: 19688399.

44. © 2019 Intuitive Surgical, Inc. All rights reserved. Product names are trademarks or registered trademarks of their respective holders.

45. Kang, Byung Hee et al. "Comparison of Surgical Outcomes between Robotic and Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: The Learning Curve of Robotic Surgery." *Journal of gastric cancer* vol. 12,3 (2012): 156-63.

doi:10.5230/jgc.2012.12.3.156

## **RINGRAZIAMENTI**

Innanzitutto vorrei ringraziare il mio relatore, il professor Giovanni Camerini, il quale mi ha dato la possibilità di frequentare il reparto e l'ambiente della sala operatoria, e ha permesso che mi potessi interfacciare con la quotidianità della professione del chirurgo a cui io ambisco. La sua disponibilità e gentilezza hanno reso ogni nostro incontro un momento di ispirazione per me. Della sua figura ammiro oltre che la professionalità, la smisurata passione che riserva per questa disciplina.

Un forte ringraziamento anche a tutta l'equipe della Clinica Chirurgica 2, alla Dott.ssa. Carlini, Dott.ssa Longo e Dott.ssa Rubartelli.

Un enorme sentimento di gratitudine sarà sempre riservato ai miei genitori e alla mia famiglia, che appoggiando pienamente la decisione di intraprendere questo percorso, hanno condiviso ogni mia scelta spalleggiandomi e consigliandomi saggiamente.

Menzione speciale va a mia sorella Beatrice, con la quale ho potuto condividere tanti bei momenti all'interno dell'ospedale; lei ha rivestito un ruolo molto importante nell'introdurmi a questo mondo, e grazie a lei molte cose nella quotidianità di questo percorso di studi sono risultate più semplici, in quanto prima di tutto amica oltre che sorella.

A mia mamma Patrizia dedicherò ogni mio traguardo della mia vita, specialmente questo: la sua figura è sempre stata un faro su cui poter contare nei momenti bui, la sua forza e tenacia un'ispirazione per me. Ma più di tutto la ringrazio per avermi regalato un esempio di amore puro e incondizionato che ogni figlio per natura dovrebbe ricevere dalla propria madre. Ogni mia gioia e vittoria che otterrò in futuro saranno accompagnate da un profondo senso di gratitudine nei suoi confronti che non sarà mai dato per scontato.

A mio Padre sarò sempre grato per l'umiltà e il forte senso di lealtà che mi ha trasmesso, virtù di cui vado estremamente fiero e che penso mi abbiano reso una persona migliore nel corso degli anni. Lui stesso è stato un modello di padre ineccepibile, di cui sono molto orgoglioso.

E come dimenticare la Nonna Carla; in questi anni di tempo passato insieme sei stata come una amica con cui scherzare ogni giorno, e la complicità che ci lega è un privilegio unico e speciale.

Ringrazio mia nonna Andreina e mio zio Alessandro, che sono sempre stati presenti nella mia vita e mi hanno visto crescere.

Ai miei amici va un caloroso saluto. Se questi anni rimarranno impressi nella mia mente è soprattutto grazie a voi, alle nostre avventure e vicissitudini, alle infinite risate fatte che quasi ricordo singolarmente, e ai sogni che abbiamo condiviso.

E infine un abbraccio a chi purtroppo oggi non può esserci, ma che da lassù veglia su di me. Un bacio a mio nonno Giuseppe, a cui ho sempre rivolto molti pensieri negli ultimi anni di sua assenza: non passa giorno in cui non realizzi quanto fosse prezioso il tempo passato con lui da più giovane. La sua figura la tengo stretta nel mio cuore. E un abbraccio a mio nonno Francesco, di cui ammirerò sempre tenacia e caparbia.