



## Linee guida

# NEOPLASIE DELLO STOMACO E DELLA GIUNZIONE ESOFAGO- GASTRICA

Edizione 2018



---

<b>Coordinatore</b>	Carlo Barone	Oncologia Medica - Università Cattolica Del S. Cuore – Roma
<b>Segretario</b>	Antonia Strippoli	Oncologia Medica – Fondazione Policlinico A. Gemelli - IRCCS- Roma
<b>Estensori</b>	Vincenzo Catalano	Oncologia Medica - A. O. Ospedali Riuniti Marche Nord - Pesaro
	Ferdinando De Vita	Oncologia Medica – Università della Campania “Luigi Vanvitelli” - Napoli
	Maria Di Bartolomeo	Oncologia Medica 2– Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano
	Donato Nitti	Clinica Chirurgica II - Università degli Studi - Padova
	Carmelo Pozzo	Oncologia Medica - Fondazione Policlinico A. Gemelli - IRCCS- Roma
	Mario Scartozzi	Oncologia - A.O. Univesitaria - Monserrato (CA)
	Vincenzo Valentini	Radioterapia 1 - Università Cattolica S.Cuore – Roma
	Francesco Cellini	Radioterapia – Fondazione Policlinico A. Gemelli- IRCCS-Roma
	Cecilia Gavazzi	Medicina Interna-Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori- Milano
<b>Revisori</b>	Bruno Annibale	SIGE Gastroenterologia - Azienda Ospedaliera - Univesitaria S. Andrea - Roma
	Antonino De Paoli	AIRO Radioterapia - C.R.O. - Aviano (PN)
	Alfredo Falcone	AIOM A.O. Universitaria Pisana - Pisa
	Luca Saragoni	SIAPEC Anatomia Patologica - Forlì
	Alfredo Garofalo	SICO Chirurgia Oncologica - I.F.O. - Roma


## Indice

1. Figure.....	7
2. Dati Epidemiologici.....	9
3. Aspetti correlati alla prevenzione.....	9
4. Inquadramento diagnostico.....	10
5. Correlazioni clinico-biologiche.....	10
6. Chirurgia.....	11
6.1.a Early Gastric Cancer (EGC).....	11
6.1.b Il carcinoma gastrico T2-4a o N+.....	12
6.1.c Il carcinoma gastrico T4b.....	16
6.1.d La carcinosi peritoneale.....	17
6.2 Il carcinoma gastrico nell'anziano.....	18
6.3 Ruolo della Eco-endoscopia.....	20
6.4 Trattamento chirurgico del cancro della giunzione gastro-esofagea.....	21
6.4.a Chirurgia dei tumori tipo III di Siewert.....	22
6.4.b Chirurgia dei tumori tipo II di Siewert.....	22
6.4.c Chirurgia dei tumori tipo I di Siewert.....	23
7. Terapia medica.....	24
7.1 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma della giunzione gastroesofagea.....	24
7.2 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma gastrico.....	26
7.3 Terapia adiuvante.....	29
8. Gestione del follow-up.....	32
9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	36
9.1 Il trattamento di prima linea.....	36
9.2 Chemioterapia di seconda linea.....	42
9.3 Terapia dell'anziano.....	44
10 Immunoterapia.....	52
11. Aspetti nutrizionali.....	53
11. Cure palliative.....	57
12. Bibliografia.....	58
13 Appendice.....	68

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>B</b> 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Positiva debole</b>

### (1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

#### Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

*Qualità Globale delle Evidenze SIGN*

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Positiva forte</b>

**(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.\* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)

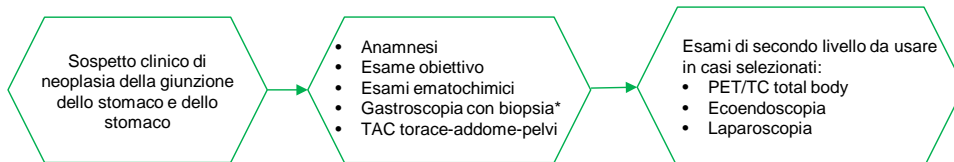
SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

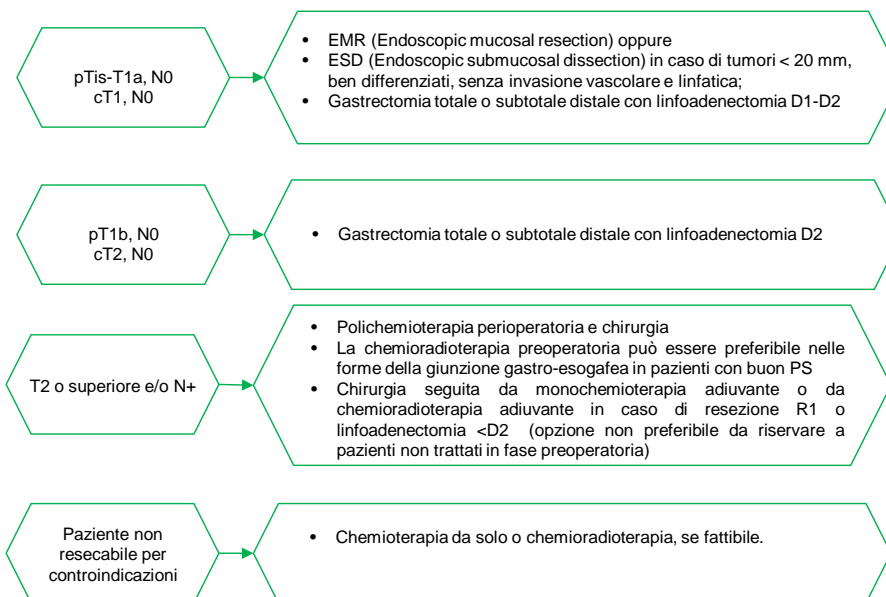
## 1. Figure

**FIGURA 1 - Diagnosi e Stadiazione**

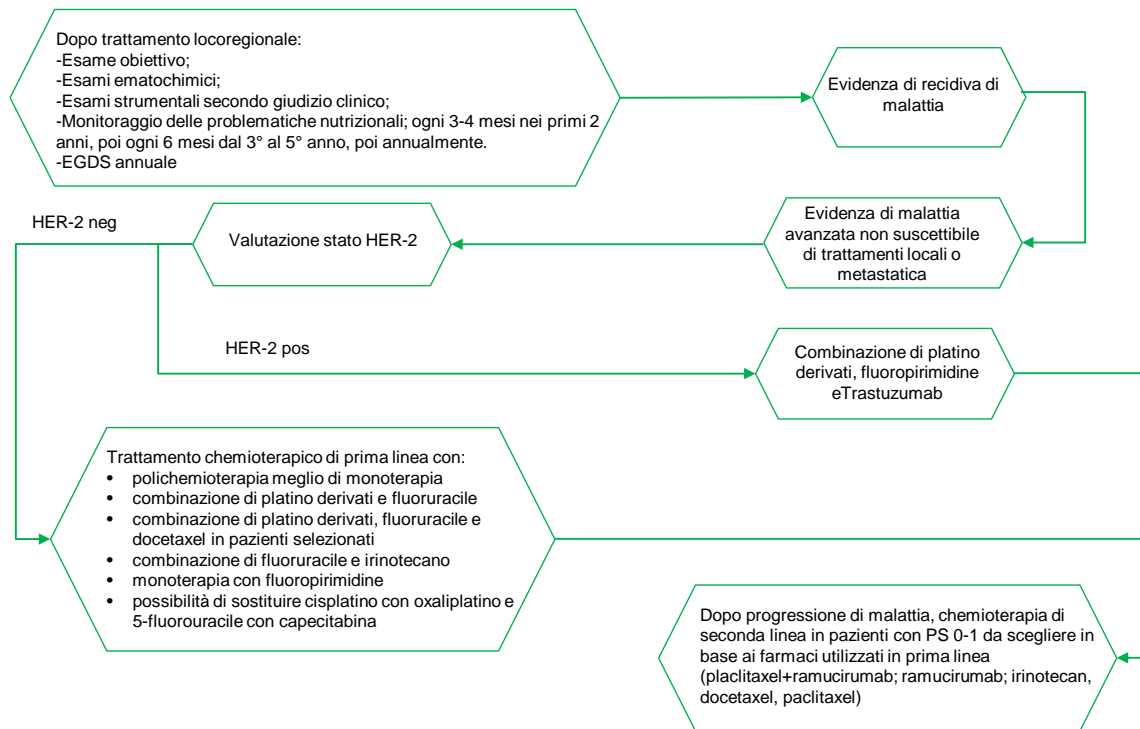


\*in caso di malattia metastatica, deve prevedere la valutazione dello stato di HER-2 come da specifiche linee guida

**FIGURA 2 - Trattamento malattia localizzata**



**FIGURA 3 - Follow up e trattamento malattia metastatica o recidiva**





## 2. Dati Epidemiologici

Nonostante il costante declino in incidenza, in Europa nel 2012 sono stati stimati oltre 140.000 casi incidenti di carcinoma gastrico con oltre 100.000 morti correlate a questa patologia (1). Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta il 4% di tutte le neoplasie in entrambi i sessi, è al sesto posto come incidenza (13,7 casi/100.000 individui in entrambi i sessi) ed al quarto posto come mortalità (10,3 decessi/100.000). Il carcinoma dello stomaco rappresenta la quinta neoplasia incidente tra gli uomini (19,5 casi/100.000) e la settima tra le donne (9,3 casi/100.000). Esiste in Europa una notevole variazione geografica, che consente di distinguere Paesi a più elevata incidenza quali Portogallo, Estonia, Lituania, Slovenia (incidenza intorno ai 20 casi/100.000), Paesi ad incidenza più bassa quali Regno Unito, Francia, Norvegia, Svezia (incidenza inferiore ai 10 casi/100.000) e Paesi ad incidenza intermedia quali Italia, Spagna, Romania, Slovacchia (incidenza tra 10 e 20 casi/100.000). L'incidenza varia anche con l'età e raggiunge il suo picco nella settima decade. Accanto alla complessiva riduzione in incidenza si osserva comunque un relativo incremento delle forme primitive a sede prossimale in particolare per quelle a livello della giunzione gastro-esofagea. La mortalità tra le diverse aree geografiche europee appare coerente con i dati di incidenza. In Europa la sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico è intorno al 25% (1,2).

In Italia si stimano circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico per il 2014 e circa 10.000 decessi (3). Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi, è al quinto posto come incidenza negli uomini (5% di tutti i tumori negli uomini) ed al sesto posto nelle donne (3% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 7% circa dei decessi il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione di incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne (oltre -3%/anno come variazione in incidenza e -3.5%/anno come variazione in mortalità in entrambi i sessi). Esiste anche in Italia una notevole variazione geografica in incidenza. Si possono infatti distinguere aree ad incidenza più elevata (regioni centrali, incidenza 26 casi/100.000 negli uomini e 13 casi/100.000 nelle donne), incidenza intermedia (regioni settentrionali, incidenza 22 casi/100.000 negli uomini e 11 casi/100.000 nelle donne), e incidenza bassa (regioni meridionali, incidenza 16 casi/100.000 negli uomini e 7 casi/100.000 nelle donne). La mortalità tra le diverse aree geografiche italiane appare coerente con i dati di incidenza.

Per i casi insorti in Italia nel periodo 2005-2007 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 35% (34% nei maschi e 36% nelle femmine) (2).

## 3. Aspetti correlati alla prevenzione

L'*Helicobacter Pylori* (HP) è classificato dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) come agente cancerogeno di tipo I con meccanismo patogenetico da ricondurre allo sviluppo di gastrite cronica atrofica e prevalentemente associato ad adenocarcinoma di tipo intestinale della regione antrale nelle popolazioni ad alto rischio. L'eradicazione dell'infezione da HP è un passo fondamentale per la prevenzione primaria del carcinoma gastrico.

Una corretta refrigerazione degli alimenti ed una efficiente "catena del freddo", hanno coinciso con una riduzione dell'incidenza di cancro gastrico attraverso la riduzione dei pericoli di contaminazione da parte di batteri, funghi ed altri agenti e conseguente riduzione dello sviluppo di nitrosamine. L'assunzione di elevate quantità di nitrati (presenti in concentrazioni elevate nei cibi conservati) rappresenta infatti un fattore di rischio, che può essere efficacemente prevenuto anche con opportune modificazioni della dieta. Altri fattori potenzialmente prevenibili ed implicati nella genesi del cancro gastrico sono l'eccessivo consumo di sale, cibi affumicati e carni rosse. Anche il fumo di sigaretta rientra tra quei fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma gastrico, che possono essere ridotti con opportune modificazioni dello stile di vita. E' stata inoltre suggerita una associazione tra obesità (reflusso gastro-esofageo) e neoplasie della giunzione gastro-esofagea/cardias.

Questo fattore di rischio può essere potenzialmente controllato con riduzione del peso corporeo. Il valore protettivo di una dieta ricca di frutta e verdura per quanto suggerito deve ancora essere chiarito in via definitiva.

La maggioranza dei casi di carcinoma gastrico è rappresentata da forme sporadiche. Esistono comunque anche forme ereditarie, che costituiscono una proporzione variabile (comunque inferiore al 5%) dei casi totali. Una variante ereditaria di carcinoma gastrico può essere associata a sindromi quali FAP, HNPCC, Li Fraumeni, Peutz Jeghers o a Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC). Queste forme, una volta identificate, sono soggette a specifici protocolli di prevenzione e follow-up.

Altri fattori di rischio potenzialmente rilevanti sono rappresentati da età avanzata, sesso maschile, gastrite cronica atrofica, sindrome di Menetrier, gastrectomia parziale, gruppo sanguigno tipo A.

## 4. Inquadramento diagnostico

La diagnosi di carcinoma gastrico può essere effettuata su esame biotico da gastroscopia, su resezione endoscopica (EMR/ESD) o chirurgia (4).

Il referto dovrebbe essere redatto da un patologo con esperienza nel settore e la diagnosi istologica dovrebbe essere classificata secondo i criteri WHO (4,5).

In presenza di malattia metastatica la diagnosi istologica dovrebbe includere la valutazione dell'espressione di HER-2 con immunohistochimica +/- FISH.

Le procedure di valutazione iniziale dovrebbero comprendere:

- Esame obiettivo;
- Esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale);
- Gastroscopia con biopsia (preferibili biopsie multiple alla periferia della lesione);
- TC torace-addome-pelvi (4).

Lo stadio deve essere assegnato secondo quanto descritto nella VII edizione del manuale TNM (2010) (5,7,10).

L'ecografia endoscopica si è rivelata utile nel determinare l'estensione distale e prossimale del tumore e lo stadio T soprattutto nelle neoplasie prossimali. Tale esame può essere utile anche nella valutazione dello stadio N. Questo esame potrebbe non essere necessario nei pazienti con malattia metastatica (6).

La laparoscopia (con o senza lavaggio peritoneale) può essere utilizzata nei pazienti considerati potenzialmente resecabili allo scopo di escludere malattia metastatica peritoneale (4,9,11).

L'esame PET (o meglio PET-TC) può portare ad una migliore definizione dello stadio in alcuni pazienti senza apparente diffusione metastatica con le metodiche radiologiche convenzionali, ma può risultare falsamente negativo soprattutto in pazienti con istotipo diffuso (4-6,8-11).

## 5. Correlazioni clinico-biologiche

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione delle neoplasie gastriche in relazione ad un ampio studio molecolare su oltre 290 tumori primitivi dello stomaco nell'ambito del Cancer Genome Atlas Research Network (12). I risultati consentirebbero di individuare 4 sottogruppi: tumori positivi per EBV (Epstein-Barr Virus), tumori con instabilità dei microsatelliti (definiti ipermutati, hypermutated), tumori genomicamente stabili (GS, genomically stable) e tumori con instabilità cromosomica (CIN, Chromosomal INstability). Questi sottogruppi differiscono non solo per l'assetto biomolecolare, ma anche per numerose varianti clinico-patologiche (sede, età di insorgenza, istotipo predominante) e potrebbero suggerire un approccio terapeutico diverso basato su diversi target attivati. Naturalmente, al momento attuale, questa classificazione non riveste alcun ruolo nella pratica clinica, ma rappresenta esclusivamente una importante area di ricerca.

Forse meno affascinante, ma sicuramente di più immediata comprensione l'ipotesi di lavorare su classificazioni clinico-patologiche, che potrebbero essere applicabili in maniera più immediata e ripetibile. In particolare la suddivisione per sede di origine della neoplasia (prossimale vs. distale) e per istotipo (intestinale vs. diffuso), potrebbe già consentire l'individuazione di categorie distinte di pazienti. In quest'ottica è stata proposta la possibilità di distinguere neoplasie ad istotipo diffuso (indipendentemente dalla loro sede di origine all'interno dello stomaco), neoplasie ad istotipo intestinale localizzate in sede prossimale e neoplasie ad istotipo intestinale localizzate in sede distale. Anche in questo caso risulta comunque necessaria validazione prospettica di queste categorie ed una più attenta analisi dell'impatto prognostico e terapeutico (13,14).

## 6. Chirurgia

Le indicazioni ed il tipo di trattamento chirurgico per i pazienti portatori di cancro gastrico dipendono dalle caratteristiche della neoplasia al momento della diagnosi e variano a seconda si tratti di un cancro iniziale (Early Gastric Cancer, EGC), di un cancro avanzato (AGC), di un cancro avanzato con diffusione agli organi circostanti (T4b) o con carcinosi peritoneale.

### 6.1.a Early Gastric Cancer (EGC)

***Q1: Nei pazienti con EGC T1a ben differenziato, di diametro non superiore ai 2 cm, senza invasione linfatica o vascolare e in assenza di ulcera intra-lesionale, la resezione endoscopica (resezione endoscopica mucosale, EMR, o dissezione endoscopica sub-mucosale, ESD) può essere presa in considerazione rispetto alla resezione chirurgica?***

Il miglioramento dell'endoscopia con l'utilizzazione routinaria delle tecniche di cromo-endoscopia e di eco-endoscopia ha permesso di ottenere risultati diagnostici molto più sicuri per la definizione della diffusione superficiale e dell'interessamento parietale della neoplasia e per la diagnosi di forme multicentriche (15,16). Nuove tecniche di resezione endoscopica dell'EGC sono state proposte in alternativa alla resezione gastrica (17). E' possibile realizzare una resezione endoscopica limitata alla mucosa EMR (Endoscopic Mucosal Resection, EMR) o comprendente la sottomucosa (Endoscopic Submucosal Dissection, ESD). Se all'esame istologico definitivo si conferma una resezione endoscopica R0 e la neoplasia presenta tutte le caratteristiche istologiche descritte, non sono necessari ulteriori trattamenti chirurgici e il paziente può essere avviato al follow-up (17-19).

In una recente meta-analisi, vengono comparati i risultati dei trattamenti endoscopici (EMR e ESD) rispetto al trattamento chirurgico tradizionale in pazienti con EGC (19).

Si tratta di uno studio sperimentale condotto su due coorti di pazienti provenienti da 9 studi retrospettivi: 973 sottoposti a EMR/ESD e 1190 sottoposti a chirurgia tradizionale (gastrectomia o gastroresezione). L'obiettivo della meta-analisi è quello di comparare l'efficacia e la sicurezza delle resezioni endoscopiche rispetto alla resezione chirurgica.

La OS dopo resezione endoscopica (EMR o ESD) non è risultata significativamente differente rispetto alla resezione chirurgica (HR: 0.995, 95% CI: 0.836-1.185; p = 0.959).

Per quanto riguarda la recurrence free survival (RFS), è stato dimostrato che il rischio di recidiva dopo ER è significativamente maggiore rispetto alla resezione chirurgica (HR: 3,946, 95% CI: 1.233-12.632, P = 0.021). Lo studio evidenzia come, in pazienti adeguatamente selezionati, la resezione endoscopica vada privilegiata rispetto alla chirurgia tradizionale in quanto sovrapponibile in termini di sopravvivenza ma gravata da minori complicanze. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a EMR/ESD, una stretta sorveglianza endoscopica è necessaria alla luce dell'aumentato rischio di recidiva (17-19).

I limiti di questo studio sono rappresentati dal fatto che i risultati comprendono solamente studi retrospettivi non randomizzati e dall'eterogeneità dei risultati (asiatici-occidentali) che non sono trasferibili alla popolazione occidentale.

Nei casi di EGC che non presentino le caratteristiche istologiche o stadiative di cui sopra, è indicato un intervento chirurgico di resezione gastrica. La gastrectomia totale o subtotale distale con un margine libero di almeno 2 cm viene considerato il trattamento chirurgico di scelta (20).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	In pazienti con EGC T1a ben differenziato, di diametro non superiore ai 2 cm, senza invasione linfatica o vascolare e in assenza di ulcera intra-lesionale, la resezione endoscopica dovrebbe essere privilegiata rispetto alla chirurgia tradizionale in quanto consente sopravvivenze sovrapponibili e minori complicanze. (17-19)	<b>Positiva forte</b>

### 6.1.b Il carcinoma gastrico T2-4a o N+

La chirurgia rappresenta la principale modalità di trattamento del carcinoma gastrico resecabile.

Un intervento chirurgico radicale (R0) è quello che garantisce la completa asportazione del tumore primitivo. La classificazione della radicalità chirurgica, in accordo con la UICC, è la seguente:

- RX: la presenza di tumore residuo non può essere valutata;
- R0: assenza di tumore residuo;
- R1: residuo tumorale microscopico (trancia di sezione);
- R2: residuo tumorale macroscopicamente evidente.

Per una chirurgia oncologicamente corretta dobbiamo considerare alcuni aspetti fondamentali:

- 1) l'estensione della resezione gastrica ed i margini di resezione;
- 2) la splenectomia;
- 3) la linfoadenectomia;
- 4) la tipologia dell'approccio chirurgico (laparotomico vs laparoscopico).

Per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro la gastrectomia subtotale distale viene considerata l'intervento di scelta (21, 22) ed è indicata anche per le lesioni del terzo medio a condizione che il margine di resezione prossimale macroscopicamente libero da malattia sia *in vivo* di almeno 3 cm per i tumori di tipo intestinale e di 5 cm in tutti gli altri casi (23). Quando ci siano dei dubbi sul margine di resezione sia prossimale (gastrico) che distale (pilorico) è indicato un esame istologico estemporaneo della trancia al congelatore. La gastrectomia totale va riservata alle lesioni localizzate al terzo medio con margini di resezione non adeguati ed a quelle del terzo superiore. Nelle gastrectomie totali eseguite per neoplasie sottocardiali va sempre eseguito l'esame istologico al congelatore del margine di resezione esofageo.

Dopo gastrectomia le ricostruzioni gastro-digiunali sec. Billroth II, sia nella variante Polya che nella variante Hoffmeister-Finsterer, rispetto alla ricostruzione su ansa esclusa alla Roux, sono gravate da una maggiore incidenza di complicanze postoperatorie ed a distanza (edema dell'anastomosi con ritardo nella ripresa dell'alimentazione, maggiore incidenza di dispepsia, nausea, vomito e dumping syndrome, minore recupero ponderale, maggiore incidenza di cancro del moncone secondario al reflusso biliare) (24, 25).

Dopo gastrectomia totale, il ripristino della continuità digestiva utilizzando la prima ansa digiunale "esclusa" secondo Roux con il confezionamento di una anastomosi esofago-digiunale rappresenta la modalità di ricostruzione più utilizzata (31).

**Q2: Nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale per carcinoma gastrico la splenectomia di principio può essere evitata?**

L'incidenza di metastasi ai linfonodi dell'arteria splenica distale e dell'ilo splenico è praticamente trascurabile per le neoplasie del terzo inferiore e del terzo medio dello stomaco mentre la percentuale di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico varia tra il 10 ed il 20% nelle localizzazioni del terzo prossimale (26). In un recente studio randomizzato condotto in Giappone (29) viene analizzato il ruolo della splenectomia nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale con cancro del terzo prossimale dello stomaco. Sono stati randomizzati 505 pazienti con ca gastrico prossimale stadiato T2-4/N0-2/M0 senza infiltrazione della grande curva: 254 sono stati sottoposti a splenectomia e 251 a conservazione della milza. I risultati del trial dimostrano che la splenectomia è associata ad una maggiore incidenza di complicanze (30.3% vs 16.7%,  $P < 0.01$ ) e ad una maggiore perdita ematica (una mediana di 75ml di sangue persi in più nei paziente splenectomizzati,  $P = 0.025$ , ma con la stessa incidenza di trasfusioni sanguigne) con una durata dell'intervento sovrapponibile tra i due gruppi. La sopravvivenza a cinque anni dei pazienti splenectomizzati e con conservazione della milza è risultata rispettivamente del 75.1% e del 76.4% con una hazard ratio di 0.88 (90.7%, intervallo di confidenza 0.67-1.16) dimostrando pertanto la non inferiorità, in termini di sopravvivenza, della conservazione della milza sulla splenectomia ( $P = 0.025$ ).

I limiti dello studio sono rappresentati dal fatto non è possibile estendere queste conclusioni anche ai tumori con invasione diretta della grande curva prossimale che sono stati esclusi dall'analisi.

Nelle neoplasie T4 con invasione della grande curva gastrica in cui l'incidenza di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico raggiunge il 25-30%, una splenectomia può essere effettuata anche se non è dimostrato che essa migliori la sopravvivenza (29).

Gli studi disponibili evidenziano come la splenectomia si associa ad una maggiore morbilità dell'intervento chirurgico senza fornire miglioramenti nella sopravvivenza e nell'intervallo libero da malattia (26-30) e queste evidenze vengono confermate anche per i tumori del fondo gastrico che sono da considerare a più alto rischio di metastasi ai linfonodi dell'arteria splenica distale e dell'ilo splenico. Le uniche indicazioni alla splenectomia sono rappresentate dai tumori con infiltrazione della milza da parte della neoplasia ed in quelli con macroscopico coinvolgimento dei linfonodi splenici (26, 27). Per il sottogruppo di tumori T4 localizzati nella grande curva gastrica i vantaggi sulla sopravvivenza della splenectomia rimangono sconosciuti, tuttavia è difficile ipotizzare che per un gruppo così limitato di pazienti si possa proporre uno studio clinico controllato (29).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma gastrico sottoposti a gastrectomia totale la splenectomia non deve essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica anche nelle localizzazioni del terzo prossimale. (26-30)	Negativa forte

**Q3: Nei pazienti con cancro gastrico avanzato (T2-T4a) la linfadenectomia con asportazione di almeno 16 linfonodi è da considerare il trattamento chirurgico standard rispetto alla linfadenectomia più limitata (D1)?**

Gli studi pubblicati evidenziano come la linfadenectomia D2, rispetto alla linfadenectomia più limitata (D1), fornisca risultati migliori in termini di sopravvivenza (con particolare riferimento alla sopravvivenza malattia-specifica) e, in mani esperte, presenta complicanze e mortalità simili alla D1 se non viene effettuata una splenopancreasectomia di routine. Inoltre la D2 consente di asportare un adeguato numero di linfonodi loco-regionali e, di conseguenza, permette di ottimizzare la stadiazione dei pazienti.

Una linfadenectomia più estesa rispetto alla D2 andrebbe evitata in quanto aumenta significativamente le complicanze senza migliorare la sopravvivenza dei pazienti. Il ruolo della linfadenectomia D3 in alcuni sottogruppi di pazienti con metastasi documentate ai linfonodi lombo-aortici è tuttora oggetto di discussione. Tuttavia metastasi linfonodali in queste sedi sono considerate metastasi a distanza e quindi la priorità terapeutica per questi pazienti va considerata la chemioterapia neoadiuvante.

Per alcuni sottogruppi di EGC vengono proposte linfadenectomie più limitate rispetto alla D2 quali la D1 e la D1+, tuttavia le linfadenectomie meno estese utilizzate dai chirurghi Orientali possono trovare una più difficile applicazione in Occidente per sistemi classificativi diversi e per la variabilità biologica del cancro gastrico.

Il numero di linfonodi metastatici ed il rapporto tra numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi esaminati sono tra i fattori prognostici più importanti per i pazienti con cancro gastrico sottoposti ad intervento radicale (32-34).

Nella classificazione AJCC/UICC viene raccomandata l'asportazione di almeno 16 linfonodi, necessaria per poter classificare un paziente N3b: una linfadenectomia limitata ai soli linfonodi perigastrici (D1), gruppo 1 della classificazione JRSGC, non consente una stadiazione accurata dei pazienti (35, 36). La linfadenectomia D2 comprende, oltre all'asportazione dei linfonodi prevista nella D1 (stazioni 1-7), la rimozione dei linfonodi 8a (arteria epatica comune), 9 (tripode celiaco), 11p (arteria splenica prossimale) e 12a (ligamento epato-duodenale anteriore).

Una recente meta-analisi dimostra vantaggi significativi in termini di sopravvivenza della linfadenectomia D2 rispetto alla D1 (37, 38). Tuttavia questi vantaggi sono limitati alla Disease Specific Survival (DSS) (HR della D2 vs la D1: 0.807, CI: 0.705-0.924, P=0.002) e non valutano gli effetti sulla sopravvivenza di altri fattori, quali ad esempio le terapie mediche adjuvanti. Il limitato numero di studi clinici randomizzati condotti sulla linfadenectomia non consente di definire i reali vantaggi della D2 anche in termini di OS, inoltre le percentuali di sopravvivenza riportate negli studi occidentali sono molto inferiori a quelle degli studi orientali sia per quanto concerne la D1 che la D2 (39).

Una linfadenectomia più estesa della D2 (D2+ secondo la recente classificazione giapponese che comprende i linfonodi del ligamento epato-duodenale posteriore, i linfonodi pancreatici e quelli para-aortici) non viene considerata una linfadenectomia standard (40). In particolare, in un recente studio clinico controllato condotto in Giappone (40) non sono stati dimostrati vantaggi terapeutici di una linfadenectomia profilattica estesa ai linfonodi para-aortici (PAND). La OS della D2 è risultata del 69.2% contro una OS del 70.3% per il gruppo di pazienti sottoposti a PAND (HR 1.03, CI: 0.77-1.37, P=0.85). La PAND è gravata da un più elevato rischio di complicanze (28.1% per la PAND vs 20.9% per la D2, P=0.07). E' inoltre bene ricordare che in presenza di metastasi ai linfonodi para-aortici la malattia è classificata M1. Infine, nella metanalisi citata in precedenza (37, 38), si conferma che la linfadenectomia D3 non determina un miglioramento della OS rispetto alla linfadenectomia D2 (HR=0.990, CI: 0.814-1.205, P=0.924)(18). Quindi la linfadenectomia D3 va riservata a casi selezionati con metastasi clinicamente documentate e dopo aver eseguito un trattamento chemioterapico pre-operatorio.

Per quanto riguarda l'estensione della linfadenectomia nell'EGC, le linee guida Giapponesi (15, 16), nei tumori a basso rischio di metastasi linfonodali, prevedono la possibilità di linfadenectomie più limitate (41). In particolare una linfadenectomia D1 (che nella nuova classificazione giapponese comprende i linfonodi 1-7) viene proposta per i tumori cT1a per i quali non è indicata una resezione endoscopica e per i cT1bN0 di tipo differenziato e di diametro inferiore a 15 mm. Una linfadenectomia D1+ (che comprende i linfonodi 1-9) è indicata per gli altri tumori cT1N0 (15, 16). Nei casi in cui non sia raggiunta una ragionevole certezza sulle caratteristiche dell'EGC per cui non sia possibile definirne il rischio di metastatizzazione linfonodale, la linfadenectomia D2 è raccomandata così come diventa mandatoria nei casi in cui fosse riscontrata la positività clinica dei linfonodi perigastrici (15, 16).

In relazione ai diversi sistemi istopatologici usati in Oriente ed Occidente ed a un diverso comportamento biologico del cancro gastrico nelle due realtà, le indicazioni fornite dai chirurghi Orientali possono trovare una più difficile applicazione in Occidente. Pertanto, molte linee guida Europee a differenza di quelle Orientali, suggeriscono un approccio più standardizzato proponendo la linfadenectomia D2 in tutti i casi di EGC candidati alla resezione chirurgica.

Allo scopo di eseguire linfadenectomie meno estese è stata proposta per l'EGC la tecnica del linfonodo sentinella. Il numero elevato di linfonodi sentinella che vengono identificati e l'alta frequenza di falsi negativi, rendono attualmente tale metodica poco affidabile (42).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La linfadenectomia D2 dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nel trattamento chirurgico del cancro gastrico. (37-39)	Positiva forte

***Q4: La gastrectomia laparoscopica può essere sovrapponibile rispetto alla gastrectomia con tecnica aperta nel trattamento chirurgico dei pazienti con carcinoma gastrico?***

La gastrectomia subtotale distale del carcinoma gastrico in fase Early offre gli stessi risultati terapeutici a breve distanza della tecnica open. Gli studi retrospettivi sugli EGC dimostrano che anche i risultati a lungo termine (sopravvivenza globale) sono da considerarsi sovrapponibili tra LDG e ODG.

Per quanto riguarda le forme avanzate dell'antro gastrico, gli studi retrospettivi sembrano dimostrare risultati simili tra la laparoscopia e la chirurgia tradizionale sia a breve che a lungo termine, tuttavia è necessario attendere la conclusione degli studi clinici controllati in corso per avere una definitiva conferma di questi risultati preliminari.

Nelle lesioni del terzo superiore dello stomaco in cui sia necessario eseguire un intervento di gastrectomia totale, le complicanze della gastrectomia totale laparoscopica sono molto superiori rispetto a quelle della tecnica open. Quindi, allo stato attuale, la fattibilità della gastrectomia totale laparoscopica è ancora oggetto di studio.

Va inoltre sottolineato che gran parte degli studi clinici pubblicati si riferiscono a casistiche orientali in cui la incidenza del carcinoma gastrico risulta tuttora elevata e la familiarità dei chirurghi con questa metodica viene acquisita in tempi brevi. Non è pertanto possibile estendere automaticamente i vantaggi della laparoscopia alle casistiche occidentali.

Nello studio multicentrico randomizzato KLASS-01 (43) condotto in Corea viene valutata la fattibilità della gastrectomia subtotale laparoscopica assistita (LADG) rispetto alla gastrectomia laparotomia (ODG) in pazienti con carcinoma gastrico in stadio I. Nello studio sono stati valutati 1256 pazienti (644 nel gruppo LADG e 612 nel gruppo ODG). La morbilità complessiva è risultata significativamente inferiore nei pazienti sottoposti a LADG rispetto a quelli operati per via laparotomica (13.0% vs 19.9%, P=0.001), mentre le complicanze intra-operatorie maggiori (7.6% vs 10.3%, P=0.095) e la morbilità postoperatoria (0.6% vs 0.3%, P=0.687) sono risultate sovrapponibili tra i due gruppi. Lo studio KLASS-01 conferma quindi, per quanto concerne la morbilità e mortalità, la validità della gastrectomia subtotale laparoscopica nei pazienti con EGC. Il follow-up dello studio è ancora insufficiente per valutare i risultati a lungo termine sulla sopravvivenza dei pazienti. Pertanto in molti paesi orientali la gastrectomia subtotale distale laparoscopica è diventata la procedura di scelta e recenti studi di coorte (44) hanno confermato che per l'Early Gastric Cancer tale metodica consente di ottenere risultati simili alle procedure open oltre che in termini di morbilità, anche in termini di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia. In particolare la OS a 5 anni per i pazienti sottoposti a LADG è risultata del 99% vs il 98.7% dei pazienti sottoposti a ODG (HR 0.989, CI: 0.480-2.028, P=0.977) e la RFS a 5 anni è stata rispettivamente del 99.9% vs il 99.7%.

Rimane tuttora da definire se questo approccio offra gli stessi vantaggi nella localizzazione del terzo superiore e nei tumori più avanzati, tuttavia un recente studio clinico controllato retrospettivo, multicentrico condotto su 3000 pazienti evidenzia come i risultati a breve termine (morbilità e mortalità postoperatoria) e a lungo termine (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia) sono sovrapponibili nel gruppo di pazienti sottoposti a LDG ed in quello operati con tecnica aperta (ODG) (45). In particolare la morbilità della LADG è stata del 12.5% vs 15.1% dei pazienti ODG (P=0.184) e la mortalità dello 0.5% vs 0.3% rispettivamente (P=1.0), mentre la OS è risultata sovrapponibile tra LADG e ODG per tutti i singoli

sottogruppi di pazienti (dallo stadio 1B al IIIC)(45). Questi stessi favorevoli risultati a distanza vengono confermati in due recenti meta-analisi (46, 47). Inoltre, da un'analisi (48) dei risultati ottenuti in un singolo centro Coreano su oltre 3000 pazienti operati in laparoscopia nell'arco di 11 anni, si evidenzia come ci sia un progressivo aumento dei casi di tumori a localizzazione prossimale e di AGC sottoposti a chirurgia laparoscopica con complicanze complessive del 16.7% ed un solo caso di mortalità post-operatoria. La sopravvivenza a 5 anni dell'intera casistica risulta essere del 90.2% e varia dal 95.1% per lo stadio IA al 36.7% per lo stadio IIIC.

Nonostante le favorevoli esperienze dei chirurghi Orientali, al momento attuale, non ci sono ancora dati sufficienti per considerare sicuro ed oncologicamente ottimale l'approccio laparoscopico nel trattamento del cancro gastrico avanzato, soprattutto per tumori affioranti alla sierosa. Affinché la laparoscopia si affermi definitivamente anche nell'AGC è necessario attendere la conclusione di studi multicentrici di fattibilità, tuttora in corso, e di studi randomizzati prospettici, nonché l'acquisizione di specifiche abilità tecniche di chirurghi dedicati. Infatti l'esperienza dell'operatore influenza i favorevoli risultati della laparoscopia e, nello studio coreano citato in precedenza, la curva media di apprendimento risulta essere di 42 casi (range 4-72) (45).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La resezione gastrica laparoscopica può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica in alternativa alla gastresezione con tecnica aperta per l'EGC del terzo inferiore dello stomaco, se effettuata da chirurghi che abbiano una comprovata esperienza con questa metodica. (45)	Positiva debole

### 6.1.c Il carcinoma gastrico T4b

**Q5: Nei tumori localmente avanzati (T4b) può essere indicato un trattamento neo-adiuvante rispetto alla sola chirurgia?**

Il 15-20% dei carcinomi gastrici avanzati, al momento della diagnosi, si presenta come una neoplasia che supera la sierosa ed infiltra gli organi contigui (T4b della nuova classificazione TNM) (35). Nel 75% dei casi l'infiltrazione è limitata ad un solo organo, nel 15-20% sono interessati due organi e nel 5-10% sono infiltrati tre o più organi contigui (49-51). Le forme in cui l'infiltrazione è confermata istologicamente (T4b) vanno differenziate da quelle in cui l'infiltrazione è solo un sospetto intra-operatorio e non trova conferma istologica. Complessivamente soltanto nel 30-40% dei casi la sospetta infiltrazione macroscopica viene confermata anche all'esame istologico. Un intervento curativo per le neoplasie localmente avanzate è realizzabile nel 30-50% dei casi per l'elevata incidenza di metastasi linfonodali extraregionali, riscontrabili nel 10-20% dei casi (49-51).

Il principio generale da accettare per una chirurgia allargata è quello di resecare, se tecnicamente possibile, le strutture e gli organi adiacenti alla neoplasia. L'esistenza di un "piano di clivaggio" chirurgico non garantisce l'assenza di infiltrazione di organi circostanti. Per le forme localmente avanzate l'estensione della resezione gastrica (gastrectomia subtotale o gastrectomia totale) è condizionata dalla sede della neoplasia anche se nella maggior parte dei casi le dimensioni della neoplasia rendono necessaria una gastrectomia totale (50, 54).

Rispetto alle neoplasie meno avanzate, in cui le indicazioni alla splenectomia sono controverse, i tumori T4 localizzati al terzo medio e superiore richiedono più frequentemente l'asportazione della milza per la presenza di infiltrazione diretta, per una elevata incidenza di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico e, infine, per il frequente interessamento pancreatico che comporta la necessità di una splenopancreasectomia distale



(50, 51). Nei tumori localmente avanzati, infatti, l'infiltrazione per contiguità della milza e del pancreas è molto più frequente rispetto alle lesioni T3 e T4a e di conseguenza nelle forme T4b sono più estese le indicazioni alla splenopancreasectomia distale. In questi casi è necessaria una accurata esplorazione della regione para-aortica laterale sinistra e, in presenza di linfadenopatie dubbie in questa sede, da alcuni autori viene consigliata la surrenalectomia sinistra (55, 56).

Le resezioni del mesocolon, del colon trasverso, dei segmenti sinistri del fegato e del diaframma sono indicate in presenza di infiltrazione per contiguità di questi organi (55, 56).

I pazienti con tumore gastrico localmente avanzato sono quindi resecabili con intenti curativi solo in piccola parte. E' attualmente accettato che la possibilità di effettuare una resezione R0 rappresenti il fattore prognostico più importante per queste neoplasie. Pertanto, un trattamento pre-operatorio neoadiuvante che consenta un "downstaging" della neoplasia costituisce il presupposto fondamentale per aumentarne la resecabilità.

Di recente è stata descritta la potenziale efficacia di trattamenti chemioterapici peri-operatori nell'indurre il "downstaging" della neoplasia gastrica localmente avanzata resecabile con conseguente possibilità di realizzare un maggior numero di interventi R0 e di migliorare la sopravvivenza libera da malattia ed anche la sopravvivenza globale (52, 53). Questi risultati hanno ridotto, per i tumori T4, le indicazioni ad interventi chirurgici immediati che vanno riservati a pazienti molto selezionati, mentre, nella maggior parte dei casi, un trattamento neo-adiuvante dovrebbe precedere l'eventuale resezione chirurgica. Tuttavia, bisogna sottolineare che in questi studi randomizzati sono stati inclusi pazienti con tumori considerati resecabili e non è indicata la rappresentatività dei pazienti T4b, che è da ritenere verosimilmente bassa, considerato che erano inclusi pazienti dal II al III stadio. I risultati non possono essere quindi automaticamente estrapolati allo specifico sottogruppo T4b. Si rimanda comunque al paragrafo 7 per una più dettagliata trattazione della terapia peri-operatoria.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei tumori localmente avanzati (T4b) un trattamento neo-adiuvante può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla sola chirurgia (52, 53)	Positiva debole

#### 6.1.d La carcinosi peritoneale

La presenza di carcinomatosi peritoneale (PC) sincrona o metacrona è un evento molto frequente nel carcinoma gastrico avanzato (T3 e T4), soprattutto nelle forme di tipo diffuso. La chirurgia resettiva tradizionale non consente di trattare adeguatamente la PC e, con la chemioterapia sistemica, si ottengono nel complesso risultati insoddisfacenti ( 57).

A partire dagli anni '90 sono state sviluppate alcune metodiche per il trattamento della PC con l'obbiettivo di ridurre le dimensioni del tumore e di eradicare gli impianti microscopici di cellule sul peritoneo. La chirurgia citoriduttiva e la chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC) rappresentano le metodiche proposte per il trattamento delle carcinosi peritoneale. I vantaggi teorici della chemioterapia intraperitoneale sono rappresentati dalla possibilità di somministrare elevate quantità di chemioterapico all'interno della cavità addominale riducendo la tossicità sistemica del farmaco, mentre con l'ipertermia è possibile migliorare la chemiosensibilità delle cellule neoplastiche e facilitare la penetrazione in profondità dei farmaci citotossici nei tessuti che di per se è limitata (58-60).

In pazienti portatori di carcinoma gastrico la HIPEC viene proposta con le seguenti finalità: 1) in presenza di PC per ridurre al minimo la malattia residua dopo citoriduzione; 2) in assenza di PC come possibile terapia adiuvante nei carcinomi gastrici infiltranti la sierosa (T4a e T4b). Tuttavia l'efficacia della HIPEC in associazione con la citoriduzione non è stata confermata per la carcinosi peritoneale da carcinoma gastrico e gli studi multicentrici condotti su un numero limitato di pazienti hanno fornito risultati contrastanti (61). La validità della HIPEC nel trattamento del carcinoma gastrico deve essere confermata in trial clinici condotti su un numero più elevato di pazienti. Pertanto questo trattamento va considerato tuttora sperimentale e può essere proposto solo nell'ambito di studi clinici.

## 6.2 Il carcinoma gastrico nell'anziano

### ***Q6: La resezione chirurgica radicale può essere considerata il trattamento appropriato anche nel paziente anziano?***

L'estensione e la radicalità del trattamento chirurgico nell'anziano sono argomenti di notevole attualità alla luce dell'invecchiamento della popolazione e del fatto che l'età di insorgenza del tumore dello stomaco, nei Paesi Occidentali, è in progressivo aumento.

In un recente studio retrospettivo (62) condotto in Corea sono stati valutati gli aspetti specifici del tumore gastrico nell'anziano ed il tipo di trattamento chirurgico da proporre in rapporto all'età. La casistica dello studio comprende 1107 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in rapporto all'età: giovani (676 casi <65anni), intermedi (332 casi 65-74 anni) ed anziani (99 casi  $\geq 75$  anni). I pazienti  $\geq 75$  anni, rispetto agli intermedi ed ai giovani, sono più frequentemente sintomatici (73.2% vs 58.9% vs 54.2%;  $P < 0.001$ ), hanno forme più avanzate (57,6%, vs 47% vs 42%,  $P = 0.014$ ), una più elevata percentuale di metastasi linfonodali (51.5% vs 38.9% vs 37.6%,  $P = 0.029$ ) e presentano un maggior numero di tumori sincroni (17.2% vs 10.2% vs 7.5%;  $P = 0.006$ ). Le complicanze chirurgiche sono risultate simili tra i tre gruppi di pazienti (8.1% vs 5.1% vs 5.3%;  $P = 0.497$ ) e i pazienti con importanti co-morbidità non vanno incontro ad una maggiore incidenza di complicanze chirurgiche rispetto al gruppo di pazienti che non presentano co-morbidità (7.5% vs 7.3%;  $P = 0.947$ ).

Lo studio dimostra quindi che l'età dei pazienti non deve condizionare la scelta di un intervento radicale, mentre le indicazioni all'estensione dell'intervento devono tener conto della maggiore percentuale di tumori più avanzati e di una maggiore incidenza di seconda neoplasia nella popolazione anziana. Il limite è rappresentato dalla natura retrospettiva dello studio e dalla possibilità che i risultati possano non essere integralmente trasferibili nella popolazione occidentale.

Altri studi (63) riportano risultati simili sulle indicazioni e le complicanze evidenziando altresì che l'età dei pazienti non condiziona la sopravvivenza a lungo termine, anche se la speranza di vita dei pazienti anziani è più breve. Pertanto, anche nei pazienti anziani, la radicalità dell'intervento chirurgico è il primo obiettivo da raggiungere ai fini del miglioramento della sopravvivenza (62).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti anziani con cancro gastrico la resezione chirurgica radicale dovrebbe essere considerata la scelta terapeutica prioritaria. (62)	Positiva forte

***Q7: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma dello stomaco è raccomandabile in termini di sicurezza l'intervento di gastrectomia per via laparoscopica rispetto alla gastrectomia per via laparotomica?***

Nello studio di Pan et al. (64), gli Autori hanno condotto una metanalisi su 11 studi osservazionali per valutare la fattibilità e la sicurezza della gastrectomia per via laparoscopica (GL) in pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico rispetto alla gastrectomia convenzionale "open" (GO). Su un totale di 3275 pazienti arruolati in Giappone e Corea, 796 pazienti erano nel gruppo anziano e 2479 in quello non anziano. Sono stati definiti anziani i pazienti di >70 anni in 5 studi, >65 anni in uno studio e >75 anni in 5 studi. Rispetto alla popolazione più giovane, quella anziana ha riportato una minor durata dell'intervento (Weighted Mean Difference, WMD, -10.46; 95% IC, da -17.06 a -3.86; p = 0.002). Non c'è stata differenza nella perdita di sangue tra il gruppo anziano e più giovane (WMD: -6.05; 95% IC, da -42.18 a -30.07; p = 0.74). Rispetto alla popolazione più giovane, il gruppo di pazienti anziani ha riportato un maggior numero di complicanze post-operatorie non correlate all'intervento (OR 1.98; 95% IC, 1.24-3.15; P=.004), un minor numero di linfonodi esaminati (WMD -2.34; 95% IC, da -3.77 a -0.92; p = 0.001), una maggior durata dell'intervento (WMD 1.06; 95% IC, 0.07-2.05; p = 0.04) ed maggior rischio di complicanze post-operatorie (OR 1.34; 95% IC, 1.08-1.67; p = 0.009), anche se le complicanze chirurgiche non sono risultate differenti tra i due gruppi (OR 1.20; 95% IC, 0.94-1.53; p = 0.14).

Wang et al. (65) hanno condotto una meta-analisi su 7 studi che hanno arruolato pazienti anziani con carcinoma gastrico con l'obiettivo di valutare i potenziali benefici e la sicurezza della GL rispetto alla GO. I 7 studi, 3 giapponesi e 4 cinesi, comprendono un totale di 845 pazienti: 422 nel gruppo GL e 423 nel gruppo GO. Sono stati considerati anziani i pazienti >65 anni in 2 studi, >70 anni in 4 studi e >75 anni in uno studio. Rispetto alla GO, i pazienti anziani sottoposti a GL hanno riportato una minore perdita di sangue intraoperatoria (WMD -127.47; 95 % IC, da -202.79 a -52.16; p < 0.01), hanno impiegato 2 giorni in meno a riprendere la deambulazione (WMD -2.07; 95 % IC, da -2.84 a -1.30; p < 0.01), come anche sono risultati ridotti i tempi per la ripresa dell'alimentazione (WMD -0.94; 95 % IC, da -1.11 a -0.77; p < 0.01), la durata dell'ospedalizzazione (WMD -5.26; 95 % IC, da -7.58 a -2.93; p < 0.01) ed il tasso di complicanze post-chirurgiche (OR 0.39; 95 % IC, 0.28-0.55; p < 0.01). Al contrario la durata dell'intervento è risultata significativamente superiore nei pazienti trattati con GL (WMD 15.73; 95 % IC, da 6.23 a 25.23; p < 0.01) rispetto a quella dei pazienti trattati con GO, mentre il numero di linfonodi esaminati non è risultato differente tra le due metodiche (WMD 1.00; 95 % IC, da -0.24 a 2.24; p = 0.11).

Il limite principale di entrambe le metanalisi è quello di essere basate su studi retrospettivi con problemi di legati sia alla selezione dei pazienti, vedi anche la differente età di cut-off nella definizione della popolazione anziana, che alle tecniche chirurgiche. Tutti i pazienti considerati nei diversi studi delle metanalisi sono stati arruolati nei paesi asiatici (indirectness).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico l'intervento di gastrectomia per via laparoscopica può essere preso in considerazione come opzione terapeutica in alternativa alla gastrectomia convenzionale (64, 65)	Positiva debole

### 6.3 Ruolo della Eco-endoscopia

***Q8: L'Ecografia Endoscopica (EUS) deve essere considerata una procedura diagnostica necessaria nella stadiazione del cancro gastrico?***

La EUS ha una elevata accuratezza diagnostica nel differenziare i carcinomi in fase iniziale (T1 e T2) da quelli in stadio avanzato (T3 e T4), così come nel differenziare le forme T1 dalle lesioni T2. L'accuratezza diagnostica si riduce notevolmente nella differenziazione delle forme T1a dalle lesioni T1b e nel discriminare i pazienti N0 da quelli N+.

Quindi la EUS non consente con sicurezza di selezionare i pazienti da sottoporre a resezione endoscopica da quelli destinati all'intervento chirurgico e non presenta una accuratezza diagnostica superiore alla TAC o alla RMN nella definizione dell'interessamento linfonodale. La notevole eterogeneità degli studi riportati in letteratura limita la possibilità di ottenere conclusioni definitive sulla utilizzazione della EUS nella pratica clinica.

L'ecografia endoscopica (EUS) è il migliore dei metodi disponibili per lo studio della parete del tubo digerente. Nella diagnostica del cancro gastrico, la EUS viene proposta nella stadiazione preoperatoria del carcinoma gastrico per differenziare l'EGC dalle forme di carcinoma gastrico avanzato. All'ecoendoscopia, l'EGC appare come un ispessimento parietale gastrico limitato ai primi due-tre strati della parete dello stomaco (infiltrazione della mucosa e/o della sottomucosa). Inoltre l'EUS consente di evidenziare linfadenopatie loco-regionale (N) e presenza di liquido ascitico (M). Nonostante i possibili vantaggi forniti dall'EUS nella diagnosi e nella stadiazione del cancro gastrico, la utilizzazione di questa metodica nella pratica clinica rimane poco standardizzata e tuttora oggetto di discussione. Va inoltre sottolineato che l'accuratezza diagnostica dell'EUS è operatore dipendente.

In una recente revisione Cochrane (66) viene analizzata l'accuratezza diagnostica dell'EUS sull'infiltrazione parietale del tumore gastrico primitivo (T-stage, T1 vs T2 vs T3 vs T4) e sullo stato dei linfonodi loco-regionali (N-stage, N0 vs N+) in riferimento ai risultati della diagnosi istologica. Nella revisione vengono considerati eleggibili per l'analisi 66 articoli pubblicati tra il 1988 ed 2012 riferiti a 7747 pazienti stadiati con EUS. La meta-analisi dimostra come la sensibilità e la specificità dell'EUS nel discriminare le forme iniziali di cancro gastrico (T1 e T2) rispetto alle forme avanzate (T3 e T4) siano rispettivamente 0,86 e 0,90 con una accuratezza diagnostica della EUS superiore rispetto alla TAC e alla RMN e risultati simili si ottengono per la sensibilità e specificità del T1 vs T2 (0,85 e 0,90 rispettivamente). Il potere predittivo della EUS nel distinguere le forme T1a dalle forme T1b risulta essere invece minore con una sensibilità ed una specificità di 0,87 e 0,75 rispettivamente.

Per quanto riguarda l'N, la specificità e la sensibilità dell'EUS nel distinguere le forme N0 dalle forme N+ risulta essere rispettivamente di 0,83 e di 0,67.

Quindi si può affermare che la EUS rappresenta un valido supporto nella stadiazione dei pazienti con carcinoma gastrico soprattutto per differenziare le forme early rispetto al ca gastrico avanzato, tuttavia la performance diagnostica dell'EUS non va considerata ottimale nel discriminare i paziente T1a dai T1b e gli N0 dagli N+. Infine va sottolineato che la eterogeneità degli studi non consente di ottenere risultati definitivi sulla accuratezza diagnostica di questa metodica.

Le conclusioni della revisione Cochrane confermano come nella pratica clinica la EUS sia utile per selezionare i pazienti a basso rischio di carcinosi peritoneale (T1-T2 N0) che possono evitare la laparoscopia diagnostica dalle forme T3-T4 per le quali la laparoscopia può essere indicata ai fini di escludere un interessamento peritoneale. Nei pazienti con EGC, la EUS non consente di differenziare con sicurezza le forme T1m suscettibili di resezione endoscopica dalle lesioni T1sm per le quali è indicata la resezione chirurgica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	La EUS può essere presa in considerazione come prima opzione per differenziare i pazienti con cancro gastrico in fase iniziale (T1 e T2) da quelli con carcinoma avanzato (T3 e T4). (66)	<b>Positiva debole</b>

## 6.4 Trattamento chirurgico del cancro della giunzione gastro-esofagea

L'inquadramento clinico-patologico degli adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea è tuttora ampiamente dibattuto. Alcuni autori ritengono che i carcinomi del cardias vadano inquadrati e trattati come tumori esofagei e la classificazione TNM del 2010 va esattamente in questa direzione (35, 67). Altri autori li considerano, in quanto adenocarcinomi, più simili ai tumori dello stomaco (68, 69), altri infine ritengono che gli adenocarcinomi del cardias, per la loro variabilità nelle manifestazioni cliniche e per la loro evoluzione, vadano considerati una entità clinica autonoma (70).

Per cercare di far chiarezza sulla sede di origine di questa neoplasia, Siewert e coll. nel 1987 hanno proposto una classificazione anatomo-topografica che considera appartenenti alle neoplasie del cardias gli adenocarcinomi la cui parte centrale risulta localizzata entro 5 cm prossimalmente o distalmente rispetto al cardias anatomico (71). Questa classificazione è strettamente morfologica e viene ottenuta sulla base dei risultati dello studio radiologico, endoscopico ed anatomo-patologico del pezzo operatorio (72, 73). Essa individua tre distinte entità di tumori della giunzione gastro-esofagea: il tipo I in cui il centro della neoplasia si colloca tra 1 e 5 cm prossimalmente al cardias (adenocarcinoma dell'esofago distale), il tipo II in cui il centro del tumore è localizzato tra 1 cm prossimalmente e 2 cm distalmente rispetto al cardias (carcinoma vero del cardias) ed il tipo III in cui il centro si localizza tra 2 e 5 cm distalmente rispetto al cardias (carcinoma gastrico sottocardiale).

La classificazione di Siewert viene tuttora considerata fondamentale per standardizzare la diagnosi ed il trattamento del tumore della giunzione gastro-esofagea e da molti autori viene considerata prognosticamente migliore rispetto al TNM (74).

#### 6.4.a Chirurgia dei tumori tipo III di Siewert

E' comunemente accettato che queste neoplasie vadano trattate allo stesso modo dei tumori dello stomaco (75, 76). Quindi l'intervento di scelta è rappresentato dalla gastrectomia totale con esofago-digiuno-anastomosi su ansa alla Roux. Per realizzare una resezione R0, l'intervento dovrebbe interessare un tratto di esofago di almeno 5 cm al di sopra della estensione macroscopica del tumore e l'esame istologico estemporaneo della trancia di resezione va effettuato routinariamente. Al fine di ottenere una trancia di resezione sicura può essere necessario eseguire una resezione esofago-gastrica transiatale secondo la tecnica di Pinotti (77, 78). Questa consiste nella sezione sulla linea mediana del centro tendineo del diaframma, nella legatura e sezione dei vasi frenici inferiori di sn con esposizione e trazione anteriore del pericardio. Se, nonostante la resezione transiatale, la trancia di resezione risulta infiltrata, è necessario un approccio toracotomico.

La linfadenectomia raccomandata è la dissezione linfonodale D2 che viene associata all'asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore (75, 69-81). Il ruolo della linfadenectomia estesa ai linfonodi para-aortici per questo tipo di neoplasia rimane controverso. Va tuttavia ricordato che l'incidenza di metastasi in questa sede raggiunge percentuali del 15-20% (82, 83). Si potrebbe quindi ipotizzare che una linfadenectomia para-aortica profilattica per i tumori Siewert III possa essere indicata in casi selezionati e dare risultati favorevoli sulla sopravvivenza dei pazienti: in uno studio giapponese recentemente pubblicato la linfadenectomia para-aortica viene utilizzata di routine nei pazienti con tumori del cardias di tipo III (84).

Al pari di quanto detto per le neoplasie dello stomaco, anche per i tumori di tipo III della giunzione gastro-esofagea la spleno-pancreasectomia distale va riservata solo ai casi di infiltrazione per contiguità della milza o del pancreas.

#### 6.4.b Chirurgia dei tumori tipo II di Siewert

***Q9: Nei carcinomi di tipo II secondo Siewert l'intervento chirurgico di elezione è la gastrectomia totale trans-iatale con asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore e linfadenectomia D2 addominale?***

Per i tumori di tipo II di Siewert, non esiste tuttora una standardizzazione dell'intervento chirurgico.

Molti chirurghi ritengono che per ottenere una completa radicalità oncologica sia in termini di estensione della resezione esofago-gastrica che in termini di adeguatezza della linfadenectomia, non sia sufficiente il solo approccio addominale ma vada utilizzato un approccio transtoracico (85-87). In questo caso il tipo di intervento più frequentemente utilizzato è la resezione esofago-gastrica mediante laparotomia e toracotomia destra (intervento di Ivor Lewis).

Per quanto riguarda la parte addominale, esso prevede la tubulizzazione dello stomaco con resezione meccanica della piccola curva gastrica e del fondo dello stomaco ed asportazione di tutta la giunzione gastro-esofagea. L'accesso toracico viene realizzato con una toracotomia postero-laterale destra e consiste nella resezione dell'esofago indicativamente all'altezza della vena azygos in modo da ottenere una trancia di sezione libera da malattia (si raccomanda il controllo istologico al congelatore della trancia di resezione). Si completa poi l'intervento con la trasposizione del tubulo gastrico in torace e con una esofago-gastro-anastomosi. Le più frequenti varianti all'intervento di Ivor Lewis, mantenendo sempre l'approccio toraco-addominale, sono rappresentate dalla gastrectomia totale in alternativa alla tubulizzazione gastrica nei casi di infiltrazione gastrica estesa (si confeziona in questo caso una esofago-digiuno-anastomosi intratoracica) e dalla toracotomia sn sempre con confezionamento di una esofago-gastroplastica.

Nei paesi occidentali l'approccio transtoracico per l'adenocarcinoma del cardias di tipo II viene spesso privilegiato rispetto all'intervento per via addominale (85, 87, 88) anche se i risultati degli studi clinici non evidenziano reali vantaggi di un via di accesso rispetto all'altra.

In uno studio clinico controllato Olandese i vantaggi in termini di sopravvivenza dell'intervento transtoracico rispetto a quello addominale per i tumori di tipo II sono inferiori al 4% a fronte di una più elevata morbidità perioperatoria (89, 90). Un altro studio randomizzato condotto in Giappone confrontando la toracotomia sn versus la resezione transiatale per tumori del cardias di tipo II e III non ha dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza e una morbidità significativamente più elevata per l'approccio transtoracico e questi stessi risultati sono stati confermati dopo 10 anni di follow-up (84).

In uno studio condotto negli Stati Uniti sul database dell'America College of Surgeons in cui vengono analizzati i risultati delle esofagectomie e delle gastrectomie in 3815 pazienti con tumori del cardias (Siewert II), la scelta di privilegiare l'approccio addominale rispetto a quello toraco-addominale dipende da chi tra i chirurghi toracici ed i chirurghi addominali vede per primo il paziente e non dall'effettivo vantaggio di una via di accesso rispetto all'altra (91). La mortalità e la morbidità dei due approcci è risultata essere sovrapponibile (mortalità 3.7% vs 2.4% e morbidità 33.2% vs 35.0%,  $p=0.260$ , nei pazienti sottoposti a gastrectomia ed in quelli sottoposti a esofagectomia), mentre la sopravvivenza media è risultata migliore per le esofagectomie (26.0 vs 21.0 mesi,  $p=0.025$ ). In realtà i vantaggi delle esofagectomie transtoraciche in questo gruppo di pazienti sono ricollegabili ad una maggiore utilizzazione delle terapie multimodali, inclusa la radioterapia,. Infatti l'analisi multivariata individua, come fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza, la biologia del tumore (in particolare la positività linfonodale) ed i trattamenti multimodali, ma non il tipo di approccio chirurgico (91).

Le conclusioni di questi studi fanno ritenere che per i tumori cardiaci di tipo II il trattamento raccomandato sia lo stesso che per i tumori di tipo III e consista pertanto in una gastrectomia totale transiatale con asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore ed una linfadenectomia D2 a livello addominale (l'utilità di una linfadenectomia estesa ai linfonodi para-aortici è anche in questo caso controversa). Le metastasi ai linfonodi mediastinici medi sono relativamente rare e quindi la linfadenectomia estesa a questi distretti linfonodali non è oncologicamente necessaria (73, 75).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La gastrectomia totale trans-iatale con asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore e linfadenctomia D2 addominale dovrebbe essere considerata l'intervento di scelta nei carcinomi di tipo II secondo la classificazione di Siewert. (85-87)	Positiva forte

#### 6.4.c Chirurgia dei tumori tipo I di Siewert

Gli aspetti biologici e la modalità di diffusione di questo tipo di tumore cardiale lo rendono molto simile ai carcinomi epidermoidi dell'esofago (73) e di conseguenza anche il tipo di approccio chirurgico è paragonabile a quello che viene proposto per i tumori esofagei. Pertanto per una trattazione più approfondita dei tumori di questa sede si rimanda alle linee guida dedicate ai tumori dell'esofago.

## 7. Terapia medica

### 7.1 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma della giunzione gastroesofagea

**Q10: Nei pazienti affetti da carcinoma della giunzione gastroesofagea con interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile effettuare una chemioterapia perioperatoria rispetto alla sola chirurgia?**

Dal punto di vista topografico la giunzione gastroesofagea viene suddivisa in 3 segmenti secondo la classificazione di Siewert con caratteristiche istopatologiche e biologiche differenti che rendono il tipo III più affine al cancro gastrico e il tipo I e II più affini al cancro esofageo. Ciononostante, spesso queste differenze non vengono prese in considerazione negli studi clinici, i quali possono persino comprendere tumori del terzo inferiore dell'esofago. Ciò contribuisce all'eterogeneità dei dati che vengono elaborati nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi e alla limitata generalizzabilità dei risultati.

Negli ultimi anni sono state pubblicate tre revisioni sistematiche che hanno confrontato la chemioterapia peri-operatoria verso la sola chirurgia. La prima è una revisione sistematica Cochrane del 2013 (92). Sono stati analizzati 2422 pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico, della giunzione gastro-esofagea ed esofago distale in 14 studi randomizzati. L'obiettivo primario era valutare il beneficio in termini di sopravvivenza (overall survival, OS) della chemioradioterapia/chemioterapia preoperatoria verso solo chirurgia. La chemioterapia pre-operatoria, indipendentemente dall'aggiunta della radioterapia (somministrata prima della chirurgia), era associata ad un prolungamento significativo della sopravvivenza (HR 0.81; 95% CI 0.73-0.89). Il vantaggio di sopravvivenza era più pronunciato nei tumori della giunzione gastroesofagea e dell'esofago distale (HR 0.69; 95% CI 0.54-0.87); il test di interazione non raggiunge, però, la significatività. Inoltre, in 10 dei 14 RCT l'intervento era la chemioterapia e nei restanti 4 la chemioterapia era associata a radioterapia. Questi ultimi 4 studi includevano solo pazienti con tumore della giunzione gastro-esofagea e dell'esofago distale. Il rischio di bias è stato considerato elevato per 4 studi, moderato per 7 e basso per 3 studi. In generale, in molti casi non è stato possibile valutare il rischio di bias per mancanza di informazioni e per lo studio di Zhao è stato riscontrato un rischio di "attrition bias". Inoltre, l'inclusione di pazienti con tumore dell'esofago, della giunzione gastro-esofagea e dello stomaco e di pazienti che erano stati sottoposti a radioterapia potrebbe ridurre la generalizzabilità dei risultati ottenuti. Gli autori hanno richiesto i dati individuali dei pazienti (IPD), ottenendoli per otto studi (1049 pazienti). In una analisi di sottogruppo che ha confrontato la radiochemioterapia e chemioterapia preoperatoria, la prima ha evidenziato una tendenza verso una maggiore sopravvivenza globale, penalizzato tuttavia da un più ampio intervallo di confidenza per il numero ridotto di pazienti arruolati. (92)

Una seconda revisione sistematica e meta-analisi del 2015 (93) ha analizzato 1036 pazienti inclusi in 14 trial randomizzati, di cui 8 confrontavano la chemioterapia neoadiuvante con la sola chirurgia. L'obiettivo primario era la valutazione della morbilità e morbidità post-operatoria. Il beneficio in termini di OS non è risultato statisticamente nell'utilizzo di una chemioterapia neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia (HR 0.83; 95% CI 0.67-1.01;  $p = 0.065$ ). Inoltre per l'elevata variabilità delle caratteristiche dei pazienti inclusi nell'analisi, i risultati ottenuti potrebbero non essere generalizzabili.

La terza revisione sistematica e meta-analisi del 2015 (94) ha valutato 14 studi osservazionali o RCT divisi in quattro categorie in base alle diverse strategie terapeutiche: (1) chemioterapia neoadiuvante e chirurgia vs chirurgia da sola, (2) chemioterapia peri-operatoria (neoadiuvante e adiuvante) e chirurgia vs chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante, (3) chemioterapia peri-operatoria e chirurgia vs chirurgia da sola, (4) chemioterapia neoadiuvante e chirurgia vs chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante. Il campione totale dell'analisi era di 2097 pazienti (952 nel gruppo della chemioterapia neoadiuvante e 1141 nel gruppo di controllo). Gli obiettivi primari della meta-analisi erano la OS e la sopravvivenza libera da malattia (DFS). Obiettivi secondari erano la percentuale di resezioni R0, l'effetto di "down-staging", l'incidenza delle recidive, la percentuale di sopravvivenza a 5 anni e la morbidità e mortalità post-operatorie. Si deve sottolineare che non è stata fatta alcuna distinzione fra carcinoma della giunzione esofago-gastrica e carcinoma gastrico. I risultati relativi alla OS erano ottenuti direttamente o indirettamente da 7 degli 8



articoli che studiavano il ruolo della chemioterapia peri-operatoria nel carcinoma gastrico resecabile. L'HR aggiustato per l'evento morte risultava statisticamente significativo (HR 0.70; 95% CI 0.55-0.88;  $p = 0.003$ ). Andando nel dettaglio, solo due studi (95, 96) confrontavano direttamente la chemioterapia neoadiuvante con la chirurgia da sola. Tre studi (97, 98, 99) appartenevano alla categoria 2 (peri-operatoria vs chemioterapia adiuvante) e gli altri due studi (100, 101) alla categoria 3 (peri-operatoria vs solo chirurgia). Non è stato dunque possibile determinare il contributo della sola chemioterapia neoadiuvante alla sopravvivenza. Escludendo i due studi della categoria 3 per cercare di diminuire l'interferenza della chemioterapia adiuvante sui risultati della chemioterapia neoadiuvante si ottiene un risultato non statisticamente significativo (HR 0.68; 95% CI 0.44-1.05;  $p = 0.08$ ) dimostrando che la chemioterapia neoadiuvante da sola non aumenta significativamente la sopravvivenza. All'interno della categoria 1, inoltre, non sono state evidenziate differenze significative né in termini di morbidità (RR = 1.11; 95% CI 0.93-1.31;  $p = 0.24$ ) né in termini di mortalità (RR = 1.13; 95% CI 0.66-1.93;  $p = 0.66$ ) post-operatorie.

La qualità degli studi è stata valutata secondo il Cochrane Handbook for Systematic Review of Intervention 5.1.0. Cinque studi sono stati considerati a basso rischio di bias, otto studi a moderato rischio di bias principalmente per mancanza di informazioni e uno studio ad alto rischio di bias soprattutto per differenze sostanziali nei pazienti al basale relative allo stadio della malattia e al grado istologico del tumore. La meta-analisi include studi su popolazioni asiatiche e questo potrebbe ledere la generalizzabilità degli studi.

In generale, l'inclusione nelle 3 meta-analisi di studi che hanno considerato strategie terapeutiche diverse tra loro potrebbe potenzialmente influire sulla qualità metodologica della meta-analisi.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La chemioterapia peri-operatoria dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nel trattamento dell'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea cT3/N+ (se di tipo Siewert III, altrimenti deve essere trattato secondo le indicazioni per neoplasia esofagea) (92-94).	Positiva forte

***Q11: Nei pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile effettuare una chemio-radioterapia preoperatoria rispetto alla chemioterapia peri-operatoria?***

Non esistono revisioni o meta-analisi in letteratura che rispondano direttamente al quesito, la gran parte degli studi è di fase I/II. In particolare si segnalano alcuni studi con l'impiego di platino derivati associati a fluoropirimidine associati a RT con tassi di pRC che variano dal 16 al 30%. Uno studio retrospettivo monoistituzionale su 500 pazienti sottoposti gastrectomia, ha analizzato i tassi di morbidità e mortalità post-operatoria in pazienti che avevano ricevuto RTCT preoperatoria e CT perioperatoria e solo chirurgia. I tassi di complicanze e mortalità post-operatoria sono stati statisticamente non diversi nei tre gruppi (102). Il confronto diretto tra CTCT e CT preoperatoria è stato riportato in due studi. Nel primo (103) 75 pazienti affetti da neoplasia dell'esofago distale e della giunzione sono stati randomizzati a ricevere CTCT che comprendeva CDDP e 5-FU (39 pazienti) o solo CT (36 pazienti). In assenza di differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza (mediana OS 32 vs 29 mesi  $p=0.83$ ) e' stato documentato una maggiore risposta istopatologica a favore della combinazione ( $pCR$  13% vs 0  $p=0.02$ ) L'altro studio pubblicato da Stahl ha incluso 126 pazienti (104) con adenocarcinoma dell'esofago distale e giunzione gastroesofagea. Quest'ultimo studio ha documentato un incremento di mortalità post-operatoria nel braccio con la combinazione. Ambedue gli studi sono stati chiusi anche per scarso arruolamento. Un recente aggiornamento relativo allo studio tedesco presentato all'ASCO ha documentato un vantaggio in termini di sopravvivenza dei pazienti trattati con CTCT rispetto alla CT preoperatoria (mediana OS 30.8 vs 21.1 mesi rispettivamente).

Il vantaggio della combinazione e' stato dimostrato anche in termini di pRC (pCR:2% vs 15.6%-p=0.03) ed una maggiore negativita' di remissioni patologiche a livello linfonodale (pN0 64% vs 38.8%-p<0.001)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La radiochemioterapia preoperatoria potrebbe essere presa in considerazione nel trattamento dell'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea cT3/N+ se di tipo Siewert I-II (102, 103,104)	Positiva debole

## 7.2 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma gastrico

**Q12: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile la chemioterapia peri-operatoria rispetto alla sola chirurgia?**

La revisione sistematica Cochrane del 2013 (92), già descritta nel precedente paragrafo, ha incluso 14 studi randomizzati con 2422 pazienti affetti da carcinoma gastrico, della giunzione gastroesofagea e dell'esofago distale. L'obiettivo primario era di valutare l'effetto della chemioterapia peri-operatoria con l'aggiunta o meno di radioterapia preoperatoria sulla sopravvivenza. La chemioterapia peri-operatoria, indipendentemente dall'aggiunta della radioterapia, era associata ad un prolungamento significativo della sopravvivenza (HR 0.81, 95% CI 0.73-0.89). In riferimento all'analisi per sottogruppi e limitandosi solo al carcinoma gastrico (828 pazienti), si è ottenuto un HR di 0.94 (95% CI 0.82-1.06) a differenza dell'HR di 0.69 (95% CI 0.54-0.87) dei carcinomi della giunzione gastro-esofagea. Il vantaggio globale nell'intera popolazione si traduce in una riduzione del rischio relativo del 19% e del rischio assoluto del 9%. Tutti gli studi che hanno valutato l'effetto della CT perioperatoria verso solo chirurgia includevano sia tumori gastrici che della giunzione gastroesofagea in percentuali variabili (80%-38% carcinomi gastrici). Nello studio MAGIC, 503 pazienti sono stati randomizzati a ricevere la sola chirurgia o CT perioperatoria con tre cicli di ECF (epirubicina, CDDP e 5-FU). Lo studio ha dimostrato un vantaggio in OS a 5 anni in termini assoluti del 13% con l'utilizzo della CT perioperatoria rispetto alla sola chirurgia con una riduzione del rischio di mortalità del 25%. Lo studio ACCORD 07/FFCD del gruppo francese ha ottenuto risultati simili con beneficio in termini di sopravvivenza del 38% in pazienti trattati con CT perioperatoria rispetto al 24% dei pazienti trattati con sola chirurgia. Il trattamento chemioterapico prevedeva la somministrazione di CDDP +FU.

Recentemente e' stata pubblicato uno studio (104) che ha valutato 897 pazienti con adenocarcinomi dell'esofago e della giunzione gastroesofagea, randomizzati a ricevere un trattamento a tre farmaci (ECFx 4 cicli in preoperatoria e 3 cicli postoperatoria) verso 2 farmaci (CDDP+5-FUx 2 cicli in preoperatoria e 2 cicli in postoperatoria). Il trattamento a tre farmaci e piu' prolungato ha evidenziato un miglioramento del tasso di risposte patologiche in assenza di un beneficio in termini di sopravvivenza. In relazione a questo studio in questo setting di pazienti un trattamento a due farmaci e' da considerarsi standard.

All'ASCO 2017 sono stati presentati i risultati di uno studio di fase II/III tedesco denominato FLOT4 che ha valutato due combinazioni a tre farmaci ECF/ECX con lo schema FLOT (5-FU, oxaliplatino, docetaxel) somministrati in perioperatoria in pazienti affetti da neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea. La combinazione con FLOT comporta un beneficio in termini di remissioni patologiche (<pT1: 15% vs 25%), sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (37% vs 46%), e OS a 3 anni (38% vs 56, HR: 0.77% p=0.01) statisticamente significativo rispetto a ECF/ECX. I risultati definitivi non sono stati ancora pubblicati..

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	La chemioterapia peri-operatoria dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nel trattamento del carcinoma gastrico uT3/N+ (92)	<b>Positiva forte</b>

**Q13: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile una chemioterapia peri-operatoria rispetto alla chemioterapia post-operatoria?**

Una meta-analisi pubblicata nel 2016 (105) ha analizzato 11 studi condotti in Cina e Giappone (5 RCT e 6 CCT) ed ha incluso 1240 pazienti affetti da carcinoma gastrico, dimostrando un vantaggio di sopravvivenza del trattamento peri-operatorio rispetto alla chirurgia seguita dalla chemioterapia (HR: 0.74 CI 0.61-0.89). Tale beneficio era evidente nel gruppo degli studi condotti con la polichemioterapia, ma non nel gruppo con la monoterapia. Questa meta-analisi presenta limiti piuttosto rilevanti rappresentati dall'inclusione di una maggioranza di studi non randomizzati e dalla provenienza degli studi, totalmente orientali, che non consente di generalizzare i risultati. In aggiunta non è stata evidenziata alcuna differenza in termini di complicanze postoperatorie (rischio relativo: 0.98; 95% CI, 0.63 to 1.51; p= 0.91) o effetti collaterali della chemioterapia (P > 0.05). Ad oggi non sono noti studi randomizzati che confrontano una CT perioperatoria verso post-operatoria.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	La polichemioterapia peri-operatoria può essere presa in considerazione nel trattamento del carcinoma gastrico cT3/N+ rispetto alla chemioterapia post-operatoria. (105)	<b>Positiva debole</b>

**Q14: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico resecabile è raccomandabile la radioterapia neoadiuvante?**

La radioterapia preoperatoria presenta il vantaggio di agire su tessuti con adeguata ossigenazione; è possibile inoltre impiegare campi di radioterapia di minore estensione, con risparmio dei tessuti sani limitrofi e conseguente minore tossicità. Una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi del 2009 (106) su 2023 pazienti ha valutato il ruolo della radioterapia nel carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea resecabile. La radioterapia è stata somministrata in fase preoperatoria, postoperatoria o intraoperatoria o combinata alla chemioterapia. Sono stati considerati 9 studi, di cui 5 considerati di alta e 4 di bassa qualità, in base alla scala di Chalmers. Il risultato ottenuto dimostra un incremento significativo della sopravvivenza a 5 anni, ma non a 3 anni, con l'impiego della radioterapia rispetto alla chirurgia da sola (RR 1.26; 95% CI 1.08-1.48). Il vantaggio è presente con la radioterapia preoperatoria, ma non la radioterapia intra- o post-operatoria e negli studi con LQED2 inferiore a 40 Gy; il vantaggio sembra inoltre significativo negli studi considerati di bassa qualità. In realtà il criterio usato per definire la qualità degli studi (cioè la mediana dello "score" di Chalmers dei singoli studi) è opinabile e probabilmente nessuno degli studi dovrebbe essere considerato di buona qualità, essendo il massimo punteggio raggiunto inferiore alla metà del punteggio massimo di Chalmers che è 102. Le conclusioni possono quindi considerarsi ragionevoli, ma di scarsa qualità.

Anche un'altra meta-analisi ha cercato di estrapolare il ruolo della radioterapia nel cancro gastrico operabile in 13 studi con disegni sperimentali differenti, comprendenti radioterapia per- e post-operatoria da sola o in combinazione con la chemioterapia rispetto alla chirurgia da sola o alla chemioterapia post-operatoria (64). Complessivamente la radioterapia è risultata in grado di determinare un vantaggio di circa il 20% sia in termini di disease free survival (DFS) (HR: 0.71) che di OS (HR: 0.78). Non è stata fatta un'analisi separata dei 3 studi in cui la radioterapia preoperatoria da sola è stata confrontata con la chirurgia.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La radioterapia pre-operatoria da sola non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nel trattamento del carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea resecabile. (106)	Negativa debole

**Q15: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico resecabile è raccomandabile la radiochemioterapia neo-adiuvante?**

Nella meta-analisi di Valentini il beneficio della radioterapia nei pazienti con carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea sembra evidente prevalentemente con la radioterapia preoperatoria in combinazione con la chemioterapia in confronto con la chirurgia da sola, ma la maggioranza degli studi considerati prevedeva una radiochemioterapia post-operatoria (106). In aggiunta al bias relativo alla valutazione qualitativa degli studi considerati, si deve aggiungere un'ampia variabilità sia nella radioterapia effettuata (per esempio dose compresa fra 20 e 50 Gy) che nella selezione dei pazienti (la percentuale di pazienti N0 nei controlli oscilla fra 34 e 85%); inoltre c'è una eterogeneità statistica nell'analisi a 3 anni e non si possono escludere altri bias metodologici nella selezione degli studi, nella qualità della valutazione e nell'estrazione dei dati.

La radiochemioterapia neoadiuvante è stata valutata in diversi studi di fase II, che hanno evidenziato un'ottima tolleranza con un tasso di remissioni complete patologiche compreso tra 11% e 26%, ma una percentuale di interventi chirurgici radicali analoga a quella conseguibile con la chemioterapia da sola (107-109). Non è al momento disponibile un confronto diretto tra radioterapia preoperatoria e chemioterapia peri-operatoria. Il trial randomizzato TOPGEAR, attualmente in corso, parte dall'assunto dell'utilità della chemioterapia peri-operatoria e potrebbe fornire una risposta circa il ruolo della radiochemioterapia preoperatoria. Questo studio confronta infatti la chemioterapia perioperatoria (3 cicli preoperatori e 3 postoperatori) con la chemioterapia preoperatoria (2 cicli) seguita da radiochemioterapia, intervento chirurgico e successiva chemioterapia postoperatoria (110).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La radiochemioterapia preoperatoria non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nel carcinoma gastrico. (106-109)	Negativa debole

### 7.3 Terapia adiuvante

**Q16: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata la chemioterapia adiuvante?**

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nel carcinoma gastrico radicalmente operato è stato valutato mediante diverse metanalisi. Particolarmente significativa è quella condotta dal gruppo GASTRIC (111) su dati individuali di 3838 pazienti arruolati in 17 studi clinici randomizzati. In questa meta-analisi la chemioterapia adiuvante è risultata capace di indurre una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18% (HR 0.82; 95% CI 0.76-0.90). In altri termini, l'incremento assoluto di probabilità di sopravvivenza aumenta dal 49.5% al 53%. Il limite della meta-analisi è rappresentato dall'inclusione anche di studi con bassa numerosità e di fase II randomizzata. Un altro elemento criticabile è l'eterogeneità delle combinazioni terapeutiche, alcune delle quali sono attualmente desuete.

L'effetto della monoterapia adiuvante in pazienti operati radicalmente è stato valutato in uno studio randomizzato condotto in Giappone che ha confrontato un trattamento con una fluoropirimidina orale (S-1) somministrata per un anno dopo l'intervento chirurgico verso solo chirurgia. Tutti i pazienti arruolati erano stati sottoposti ad un intervento chirurgico comprendente una linfadenectomia D2. Il trattamento ha indotto un incremento della probabilità di sopravvivenza a 5 anni dal 61% al 71% (HR: 0.66) (112). Il rischio di recidiva locale del 3% appare piuttosto basso. Complessivamente lo studio presenta bias di popolazione e di informazione.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente la terapia adiuvante contenente una fluoropirimidina <i>dovrebbe</i> essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (111)	Positiva forte

**Q17: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata la monoterapia adiuvante con fluoropirimidine o un trattamento combinato a due farmaci?**

La meta-analisi condotta dal gruppo GASTRIC non ha chiarito il regime ottimale sebbene un significativo beneficio sia stato osservato anche nel sottogruppo comprendente gli studi con monoterapia, che, però, sono solo due con un numero totale di 354 pazienti prevalentemente orientali trattati con farmaci che non si sono confermati efficaci nella malattia avanzata (111). In questa meta-analisi un vantaggio è stato osservato in tutti i sottogruppi esaminati, comprendenti – oltre alla monoterapia – anche diverse tipologie di terapia di combinazione. La relativa esiguità e opinabilità degli studi con la monoterapia non consente di esprimere un giudizio comparativo fra mono- e poli-terapia in questo contesto.

La combinazione di capecitabina e oxaliplatino (regime XELOX) è stata confrontata con la sola chirurgia in uno studio randomizzato condotto in Corea (113). Dopo un follow-up mediano di 5 anni, la DFS stimata è stata del 68% vs 53% (HR: 0.58 95% CI 0.47-0.72; p<0.0001), mentre la probabilità di sopravvivenza globale è stata 78% vs 69 (HR: 0.66, 95% CI 0.51-0.85; p=0.0015; log-rank p=0.0029).

Anche questo studio è stato condotto in una popolazione asiatica e, unitamente al precedente, ha consentito la standardizzazione dell'approccio adiuvante in questi paesi.

Nei paesi occidentali due studi hanno confrontato la polichemioterapia versus una monochemioterapia dopo intervento chirurgico nel cancro gastrico senza trovare differenze significative. Il più recente, condotto in Italia, è quello dell'Intergruppo Italiano di terapia adiuvante (ITACA-S) che ha confrontato la monoterapia con 5-FU versus un regime di polichemioterapia sequenziale comprendente FOLFIRI seguito da CDDP e docetaxel (114). La chirurgia radicale era associata a linfadenectomia D2 nel 75% dei pazienti e questo ha comportato una bassa percentuale di recidiva locale (circa il 10%). In entrambi i bracci di

trattamento la sopravvivenza a 5 anni è stata intorno al 50%. Risultati analoghi sono stati ottenuti da altri due studi randomizzati su popolazioni orientali, condotti uno in Giappone ed uno in Corea del Sud (115, 116). L'analisi di tollerabilità ha dimostrato che la polichemioterapia è associata a maggiore tossicità, anche se l'aderenza al trattamento non sembra sia stata inficiata.

Allo stato attuale delle evidenze, in conclusione, non vi è dimostrazione che un regime terapeutico con fluoropirimidine intensificato con l'aggiunta di altri farmaci, in particolare il CDDP, sia più efficace della monoterapia con fluorouracilina.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente la polichemioterapia adiuvante comprendente capecitabina e oxaliplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (113)	<b>Positiva debole</b>

**Q18: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o con R1, è raccomandata una radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chirurgia?**

Uno studio randomizzato pubblicato nel 2001 (INT 0116) su 556 pazienti ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti trattati con radiochemioterapia post-operatoria concomitante con 5-FU rispetto alla chirurgia da sola (117). L'approccio combinato è risultato superiore sia per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (48 vs 31%;  $p < 0.001$ ) che la OS (50 vs 41%; HR 1.35; 95% CI 1.09-1.66;  $p = 0.05$ ). Il risultato è stato confermato nell'aggiornamento a 10 anni. Lo studio INT 0116 è stato molto criticato, però, per la bassa qualità della chirurgia, testimoniata dalla bassa probabilità di sopravvivenza e dall'elevata percentuale di recidive locali attribuita al numero veramente esiguo di resezioni D2 rispetto alla prevalenza di resezioni D0 (D2 10%; D1 36%; D0 54%).

Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2005 su 544 pazienti orientali tutti sottoposti a resezione D2 seguita da chemioradioterapia ha mostrato una OS superiore rispetto ad un gruppo di 446 sottoposti a resezione D2 nello stesso periodo (118). Il beneficio corrisponde ad un HR di 0.80 ( $p = 0.0200$ ) che si definisce come una riduzione del 20% del rischio di morte nel gruppo che comprende CTRT.

Il limite di questo studio è la sua natura retrospettiva, che solleva anche perplessità relativamente ad un possibile bias di selezione, vista anche l'elevata percentuale di aderenza al programma di chemioradioterapia (75.2%). Analoghe perplessità suscita l'analisi retrospettiva comprendente pazienti reclutati nel "Dutch trial", che confrontava chirurgia D1 vs D2, e pazienti inclusi in studi di fase I-II volti a testare il ruolo della chemioradioterapia post-operatoria. Questa analisi ha evidenziato un significativo miglioramento della OS associata a riduzione del tasso di recidive locali recidi con chemioradioterapia adiuvante dopo resezione R1 o chirurgia D1 (119). Un risultato analogo è stato osservato in un altro studio retrospettivo olandese, peraltro sproporzionato relativamente alla numerosità di pazienti sottoposti a chemioradioterapia ( $n = 369$ ) rispetto a quelli sottoposti a solo chirurgia ( $n = 40$ ) (120). Questi benefici non erano stati documentati nel gruppo di pazienti sottoposti a resezione D2. In tali studi non vengono resi noti i possibili effetti collaterali legati alla terapia combinata.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o con R1 la chemioradioterapia adiuvante <i>dovrebbe</i> essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (117-120)	<b>Positiva forte</b>

**Q19: Nei pazienti con carcinoma gastrico pN+, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata una chemioradioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia adiuvante?**

Lo studio ARTIST ha randomizzato pazienti con cancro gastrico sottoposti dopo gastrectomia D2 a ricevere chemioterapia con CDDP e capecitabina per 6 cicli oppure due cicli della stessa chemioterapia seguiti da chemioradioterapia concomitante e da altri 2 cicli di chemioterapia (121, 123). Lo studio è stato interrotto dopo il reclutamento di 360 pazienti rispetto ai 458 previsti per scarsità di eventi. Con un follow-up mediano di 53.2 mesi non è stato dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza libera da malattia con la chemioradioterapia rispetto alla chemioterapia (78.2 vs 74.2%;  $p < 0.086$ ). La sopravvivenza libera da malattia è risultata superiore con la chemioradioterapia nell'analisi del sottogruppo di pazienti pN+ (77.5 vs 72.3%;  $p = 0.036$ ). Data l'interruzione prematura del reclutamento dovuta alla scarsità di eventi, i risultati ottenuti in questo studio sono considerati imprecisi. L'ultimo aggiornamento dello studio ha riportato un beneficio significativo per le recidive locoregionali nel braccio di chemioradioterapia (7 vs 13 %;  $p = 0.03$ ), più marcato per il sottogruppo pN+ ( $p = 0.009$ ) (122). Tale risultato ha indotto lo stesso gruppo cooperativo a intraprendere lo studio ARTIST 2, volto a testare il ruolo della chemioradioterapia solo nei pazienti pN+ sottoposti a resezione D2. Si è già fatta menzione alle due meta-analisi che hanno valutato il ruolo della radioterapia nel trattamento integrato del carcinoma gastrico, e che hanno incluso studi molto eterogenei per quanto riguarda la schedula di trattamento e da cui non sono emersi dati significativi sulla comparazione fra chemioradioterapia e chemioterapia adiuvante (124, 106).

In una successiva meta-analisi è stato, invece, focalizzato il confronto fra chemioradioterapia e chemioterapia in pazienti sottoposti a chirurgia R0 con linfadenectomia  $\geq D1$  (125). Sono stati considerati 6 studi randomizzati controllati per un totale di 1171 pazienti (599 randomizzati a chemioradioterapia e 572 a chemioterapia adiuvante). Tutti gli studi includevano pazienti sottoposti a chirurgia curativa con margini negativi (R0); in 5 su sei studi il 100% dei pazienti era stato sottoposto anche a linfadenectomia D1 o D2 mentre nel sesto trial solo il 45% circa dei pazienti aveva ricevuto una linfadenectomia D1 o D2. La sopravvivenza libera da malattia è risultata superiore con la chemioradioterapia rispetto alla chemioterapia (OR: 1.48; 95% CI 1.08-2.03), ma non è stata rilevata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (OR: 1.27; 95% CI 0.95-1.71). Un limite di questa meta-analisi è rappresentato dalla numerosità campionaria di qualcuno degli studi considerati che rende aleatorio il risultato; inoltre – ancora una volta – sono inclusi studi su popolazioni orientali la cui trasferibilità in conclusioni assolute potrebbe essere opinabile.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico radicale la radiochemioterapia adiuvante <i>può</i> essere presa in considerazione al posto della chemioterapia adiuvante nei pazienti pN+. (106, 124, 125)	<b>Positiva debole</b>

**Q20: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente dopo chemioterapia preoperatoria, è raccomandata una chemioradioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia adiuvante?**

Un interessante contributo a questo quesito viene dallo studio CRITICS recentemente pubblicato. Lo studio tedesco di Fase III ha reclutato 788 pazienti affetti da carcinoma gastrico o giunzione gastroesofagea operabile (stadio IB-IVA) a ricevere chemioterapia perioperatoria con schema EOX/ECX per 3 cicli pre e post chirurgia D2 (393 pazienti) oppure chemioterapia ECX/EOX per 3 cicli pre e CT (CDDP+cape)+RT post (395 pazienti). L'obiettivo era confrontare la chemioterapia perioperatoria con chemioterapia preoperatoria e chemioradioterapia post.

Dopo una mediana di follow up di 61 mesi, i risultati non hanno documentato un vantaggio di sopravvivenza, che è stato di 43 mesi nel gruppo della chemioterapia perioperatoria e 37 mesi nel gruppo della chemioradioterapia adiuvante HR: 1.01 (95% CI 0.84-1.22; p=0.90). Si segnala inoltre una scarsa tollerabilità dell'approccio chemioradioterapia in fase postoperatorio.(126)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente dopo chemioterapia preoperatoria, la radiochemioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione rispetto alla sola chemioterapia adiuvante (126)	Negativa debole

## 8. Gestione del follow-up

**Q21: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un follow-up strutturato?**

Al fine di valutare l'effetto della sorveglianza più intensiva sulla sopravvivenza è stata condotta una analisi su 1172 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico e inclusi in un database mantenuto prospetticamente. 561 pazienti (48%) avevano avuto una recidiva e di 382 di essi erano disponibili informazioni complete. Fra le variabili predittive di scadente sopravvivenza post-recidiva era compresa la recidiva sintomatica, il grado di differenziazione della neoplasia, lo stadio iniziale, il minore intervallo libero da malattia e la recidiva in sedi multiple (127). Il tempo alla recidiva non è risultato significativamente maggiore nei pazienti sintomatici rispetto a quelli asintomatici (12.4 vs 10.8 mesi), identificati mediante un follow-up più intenso. I pazienti asintomatici, tuttavia, hanno avuto una sopravvivenza mediana cancro-specifica più lunga (29.4 vs 21.6 mesi; p <0.05) (127). Un altro studio retrospettivo di piccole dimensioni sul follow-up ottimale ha riscontrato diversi pattern di recidiva nei pazienti sintomatici e asintomatici (128). Analisi di sottogruppo nell'ambito di questi studi suggerirebbero che il carcinoma di tipo diffuso presenterebbe più frequentemente una ripresa peritoneale, mentre quello di tipo intestinale sembra metastatizzare più frequentemente al fegato. Un Consensus Meeting del 2013 con la partecipazione di esperti internazionali ha concluso che non c'è nessuna evidenza che, dopo intervento chirurgico R0 ed eventuale terapia adiuvante, un follow-up intensivo sia associato ad una maggiore sopravvivenza (131). Gli stessi esperti, tuttavia, ritengono che vi sono motivazioni oncologiche, gastroenterologiche e psicologiche per consigliare un programma standard di sorveglianza, legate alla possibilità potenziale di terapie efficaci, al supporto dietetico-nutrizionale e al contenimento delle preoccupazioni del paziente relative alla sua malattia. La constatazione della frequente aggressività biologica della malattia, che può condizionare sfavorevolmente le successive terapie, depone a favore dell'utilità di un programma di sorveglianza (129).



Uno studio retrospettivo dell'Italian Research Group for Gastric Cancer su 1754 pazienti sottoposti a gastrectomia, di cui 814 (46.4%) erano recidivati ha evidenziato che l'aumento dei biomarcatori era in grado di identificare il 40% delle recidive a fronte del 90% con la TC e la PET con FDG (130). L'opinione di esperti è che i biomarcatori possono anticipare di qualche mese l'insorgenza dei sintomi, la bassa percentuale di casi in cui questo si verifica non determina un impatto sulla sopravvivenza globale.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico con o senza terapia adiuvante <i>può</i> essere raccomandato un follow-up strutturato (129)	Positiva debole

**Q22: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un follow-up prevalentemente clinico o con esami radiologici anche in assenza di sintomi?**

La mancanza di osservazioni a supporto di un impatto significativo sulla sopravvivenza utilizzando un programma di sorveglianza intensivo che preveda la regolare effettuazione di esami radiologici anche in assenza di sintomi, le linee-guida internazionali e il parere di esperti propongono un follow-up clinico (127-131). Tale sorveglianza, in analogia con altre neoplasie, si basa su un accurato esame clinico periodico (compresa la rilevazione del peso) con rassegna dei sintomi e sull'effettuazione di esami ematochimici rilevanti per la patologia, compresi i biomarcatori tumorali. Le indagini strumentali e radiologiche sono riservate alla comparsa di segni o sintomi sospetti.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico con o senza terapia adiuvante <i>non dovrebbe essere preso in considerazione</i> un follow-up intensivo con esami radiologici (127-131)	Negativa debole

**Q23: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandata l'effettuazione di EGDS nel programma di sorveglianza in assenza di sintomi?**

Nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale non può essere trascurata la possibilità di recidiva sul moncone gastrico, per quanto questa sia piuttosto rara (<10%) (129-131). L'identificazione precoce di tale recidiva può consentire un intervento radicale con un impatto sicuro sulla sopravvivenza. Analoghe considerazioni si potrebbero fare anche per i pazienti sottoposti a gastrectomia R1 seguita o meno da chemioradioterapia.

Non vi sono osservazioni sull'utilità e la frequenza della EGDS negli altri pazienti in assenza di sintomi.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale o R1 per carcinoma gastrico con o senza terapia adiuvante può essere effettuata una EGDS entro i primi 2 anni. (129-131)	<b>Positiva debole</b>

**Q24: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico l'esecuzione di una TC toraco-addominale (o di una PET) è raccomandato nel caso di sospetto clinico di recidiva?**

Il già citato studio retrospettivo dell'Italian Research Group for Gastric Cancer su 1754 pazienti sottoposti a gastrectomia, di cui 814 (46.4%) erano recidivati ha evidenziato che la TC e la PET sono in grado di identificare il 90% delle recidive addominali a fronte del 70% riscontrabili con l'ecografia (130). La TC (o la PET) consentono, inoltre, lo studio del torace, non esplorabile con l'ecografia.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico, in caso di sospetto clinico di recidiva, l'esecuzione di una TC toraco-addominale (o di una PET) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima scelta (130)	<b>Positiva forte</b>

**Q25: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un particolare schema di follow-up?**

Non esistono studi prospettici che abbiano focalizzato questo aspetto. Gli unici dati disponibili derivano dagli studi retrospettivi succitati, dalle linee-guida internazionali e dal consenso di esperti (129-131). Sulla base di tali osservazioni si possono fornire i seguenti suggerimenti per i pazienti asintomatici:

*Anni 0-2*

- Ogni 3-4 mesi:
  - Visita clinica (compreso il peso corporeo)
  - Esami ematochimici di riferimento e biomarcatori
  - Biomarcatori tumorali
  - Esami radiologici, in caso di segni/sintomi di richiamo
- Entro 2 anni:
  - EGDS in caso di gastrectomia subtotale o gastrectomia R1

*Anni 3-5*

- Ogni 6 mesi:
  - Visita clinica (compreso il peso corporeo)
  - Esami ematochimici di riferimento e biomarcatori
  - Biomarcatori tumorali
  - Esami radiologici, in caso di segni/sintomi di richiamo
- Ogni 2 anni:
  - EGDS in caso di gastrectomia subtotale o gastrectomia R1

*Dopo 5 anni*

Interruzione della sorveglianza specialistica e invio al medico di medicina generale

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico <i>potrebbe</i> essere raccomandato un follow-up non intenso (129-131)	<b>Positiva forte</b>

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE RACCOMANDAZIONI PER IL FOLLOW-UP

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione
<b>Esame clinico</b>	Visita clinica, incluso il peso, ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (129-131)	<b>Bassa</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>Esami ematochimici e biomarcatori</b>	Ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 5 anni (131)	<b>Bassa</b>	<b>Positiva debole</b>
<b>TC torace +addome</b>	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva (130)	<b>Bassa</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>EGDS</b>	Entro 2 anni nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale o R1, quindi ogni 3-5 anni. Quest'ultima raccomandazione è valida per tutti gli altri pazienti (129-131)	<b>*opinione del panel</b>	<b>Positiva debole</b>
<b>Gestione delle complicanze</b>	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia, sarcopenia, dumping syndrome) (129)	<b>Molto Bassa</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>Interruzione del follow-up</b>	Interruzione del follow-up specialistico dopo 5 anni	<b>Molto Bassa</b>	<b>Positiva forte</b>
<b>Procedure non raccomandate</b>	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami non hanno un sufficiente livello di raccomandazione (127-131)	<b>Bassa</b>	<b>Positiva forte</b>

## 9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

### 9.1 Il trattamento di prima linea

La chemioterapia rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento per i pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile e per i pazienti con malattia in fase metastatica. Gli obiettivi del trattamento in questo "setting" sono essenzialmente rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza, dalla palliazione dei sintomi e dal miglioramento della qualità di vita.

***Q26: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato eseguire chemioterapia?***

La metanalisi di Wagner pubblicata nel 2017 ha analizzato 64 studi clinici controllati. Tre studi per complessivi 184 pazienti hanno valutato l'impatto della chemioterapia sulla sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (BSC). L'analisi ha dimostrato che la chemioterapia è significativamente superiore rispetto alla BSC nel migliorare la sopravvivenza globale di questi pazienti con una mediana di 4.3 mesi per chi ha ricevuto il solo trattamento di supporto e di 11 mesi per chi è stato sottoposto a trattamento chemioterapico (HR 0.37, 95% IC 0.24-0.55) (131). Gli studi considerati sono di piccole dimensioni, ma l'entità del vantaggio non giustificherebbe un campione più ampio. Il beneficio appare evidente quando la chemioterapia venga eseguita al momento della diagnosi rispetto all'inizio del trattamento differito alla comparsa dei sintomi (132).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico la chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla sola terapia di supporto (131, 132)	Positiva forte

***Q27: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato eseguire una polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia?***

La metanalisi della Wagner ha analizzato 23 studi in cui sono entrati 4447 pazienti randomizzati tra una monochemioterapia ed un trattamento polichemioterapico dimostrando che i regimi di combinazione producono un modesto ma significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla monochemioterapia (HR 0.84, 95% IC 0.79-0.89). Tra gli endpoint secondari sono stati analizzati il tasso di risposte obiettive, il tempo alla progressione e la tossicità. Il tasso di risposte obiettive è stato valutato in 18 studi per complessivi 2833 pazienti con l'evidenza di una significativa superiorità della polichemioterapia (39% vs 23%; OR 2.30, 95% IC 1.94-2.72). Il tempo alla progressione è risultato valutabile in 4 studi per complessivi 720 pazienti con un vantaggio per i regimi di combinazione rispetto al trattamento "single agent" (HR 0.69, 95% IC 0.55-0.87). La tossicità del trattamento polichemioterapico è risultata maggiore rispetto alla monochemioterapia, ma questa differenza non è risultata statisticamente significativa (131).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico una polichemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla monochemioterapia (131)	Positiva forte

***Q28: L'impiego dei regimi chemioterapici a tre farmaci in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico in buone condizioni generali è raccomandabile rispetto a regimi a due farmaci?***

La metanalisi della Wagner ha innanzitutto comparato l'efficacia delle triplette contenenti cisplatino, 5-fluorouracile ed antracicline rispetto alle combinazioni con cisplatino e 5-fluorouracile senza antracicline (131). L'analisi ha considerato 4 studi randomizzati per complessivi 579 pazienti dimostrando un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale per la tripletta con una sopravvivenza mediana di 9.9 mesi vs 8.6 mesi (HR 0.74, 95% IC 0.61 to 0.89). Una successiva valutazione condotta in 7 studi per complessivi 1147 pazienti ha riguardato l'efficacia delle triplette contenenti cisplatino, 5-fluorouracile ed antracicline rispetto alle combinazioni con antracicline e 5-fluorouracile senza cisplatino. Anche in questo caso è emerso un modesto beneficio a favore della combinazione a tre farmaci (HR 0.79, 95% IC 0.68 to 0.91) (131). Nello studio V325 la combinazione di docetaxel, cisplatino e 5-Fluorouracile (DCF) è stata confrontata con la doppietta cisplatino e 5-fluorouracile (CF) con obiettivo primario il tempo alla progressione (TTP). La tripletta con docetaxel è apparsa significativamente superiore in termini di TTP (5.6 vs 3.7 mesi; HR, 1.47; 95% CI, 1.19- 1.82); inoltre il regime con docetaxel ha prodotto un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale (9.2 vs 8.6 mesi; HR, 1.29; 95% IC, 1.0-1.6) e risposte obiettive (37% vs 25%). La tossicità ematologica è tuttavia risultata significativamente peggiore nella combinazione a tre farmaci con il 29% di neutropenie febbrili (133). Una revisione sistematica della letteratura condotta su 1089 pazienti reclutati in 12 studi clinici randomizzati, ha recentemente confrontato il regime DCF a regimi senza taxani (CF, ECF, FOLFOX-4, EF) in pazienti con malattia localmente avanzata inoperabile, metastatica o recidivata. Le dosi ed il "timing" di somministrazione del docetaxel e del cisplatino impiegati nel regime DCF variavano nell'ambito dei singoli studi; inoltre soltanto in tre studi veniva valutata la sopravvivenza globale. Con queste premesse, il regime DCF ha mostrato una significativa superiorità in termini di attività (38.8% vs 27.9%, p= 0.0003) ed una riduzione del tasso di progressione (18.9% vs 33.3%, p = 0.0005); esso ha inoltre migliorato, sebbene in maniera non statisticamente significativa la sopravvivenza ad un anno (p = 0.08) ed il tempo mediano alla progressione (p = 0.054). Per quanto concerne le tossicità, si è confermata invece la maggiore incidenza di neutropenia febbrile per lo schema DCF (p=0.0001) (134).

Una successiva metanalisi condotta analizzando complessivamente 3475 pazienti inclusi in 21 studi clinici randomizzati di fase II-III ha valutato il ruolo delle combinazioni a tre farmaci rispetto alle doppiette quale trattamento di prima linea nella malattia metastatica. Le combinazioni a tre farmaci hanno prodotto un modesto ma significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale (HR 0.90, 95 % CI 0.83-0.97) e libera da progressione (HR 0.80, 95 % IC 0.69-0.93). Inoltre l'impiego delle triplette si è associato ad un tasso di risposte obiettive superiore (RR 1.25, 95 % IC 1.09-1.44). Tuttavia il rischio di infezioni (10.2 vs 6.4 %), di piastrinopenia (6.2 vs 3.8 %) e di mucositi (9.7 vs 4.7 %) di grado 3-4 è risultato significativamente aumentato. Deve essere tenuto in considerazione che questa metanalisi presenta differenti limiti: è stata condotta sui dati della letteratura e non sui dati dei singoli pazienti; la maggior parte degli studi inclusi nell'analisi erano studi randomizzati di fase II; nella maggior parte degli studi non sono state condotte valutazioni sulla qualità di vita (135).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'impiego di regimi a tre farmaci in pazienti in buone condizioni cliniche generali e senza comorbidità significative può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta risultando più efficace rispetto a regimi a due farmaci (131,134,135).	Positiva debole

**Q29: È raccomandabile la sostituzione di cisplatino con oxaliplatino in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico?**

Lo studio REAL-2 si è posto come obiettivo primario la valutazione della non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale di combinazioni a tre farmaci contenenti oxaliplatino (EOF e EOX) rispetto a quelle contenenti cisplatino (ECF e ECX). Nel trial sono stati randomizzati 1002 pazienti: 245 nel gruppo EOF, 244 nel gruppo EOX, 263 nel gruppo ECF e 250 in quello ECX. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando la non-inferiorità in termini di OS della sostituzione del cisplatino con l'oxaliplatino (HR 0.92; 95% IC, 0.80-1.10) (136). Lo studio del gruppo AIO ha invece confrontato in 220 pazienti il regime FLO (5-FU ic, leucovorin ed oxaliplatino) con il regime FLP (5-FU ic, leucovorin e cisplatino): sebbene il trial non abbia raggiunto l'obiettivo primario rappresentato dalla superiorità in termini di PFS del regime con oxaliplatino (FLO: 5.8 vs 3.9 mesi; p= 0.077), va tuttavia segnalata la bassa potenza di questo studio per poter dimostrare una differenza significativa in termini di PFS tra i due regimi; tuttavia nel sottogruppo di pazienti anziani (oltre i 65 anni) il regime FLO ha comunque prodotto un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS (6.0 vs 3.1 mesi; P = .029) (137). Una revisione sistematica della letteratura ha valutato le differenze in termini di efficacia e tossicità dei regimi con oxaliplatino rispetto ai regimi con cisplatino. L'analisi relativa a tre studi clinici randomizzati con 1294 pazienti, ha dimostrato non solo un migliore profilo di tossicità in termini di minor incidenza di neutropenia ed eventi tromboembolici per gli schemi con oxaliplatino, ma soprattutto un beneficio modesto ma statisticamente significativo in termini di OS (HR = 0.88, 95% IC 0.78-0.99) e PFS (HR:0.88; 95% CI 0.80-0.98) ottenuto con l'oxaliplatino. Inoltre l'impiego dell'oxaliplatino si è associato con un rischio significativamente minore di neutropenia di grado elevato (OR 0.53, 95% IC 0.41-0.69), di anemia di grado elevato (OR 0.64, 95% IC 0.41-0.98), di alopecia (OR 0.56, 95% IC 0.41-0.74) e di tromboembolismo (OR 0.42, 95% CI 0.28-0.64) (138).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La sostituzione di cisplatino con oxaliplatino in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. (136-138)	Positiva forte

**Q30: È raccomandabile la sostituzione di 5-FU IC con capecitabina in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico?**

Lo studio REAL-2 ha inoltre valutato la non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale di combinazioni a tre farmaci contenenti 5-fluorouracile (EOF e ECF) rispetto a quelle contenenti capecitabina (EOX e ECX), evidenziando la non-inferiorità della sostituzione del 5-FU IC con la capecitabina (0.86 95% IC, 0.80-0.99) (136). Anche lo studio ML17032 che ha randomizzato 316 pazienti tra il regime FP (5FU IC e CDDP) o XP

(Capecitabina e CDDP) ha mostrato la non inferiorità in termini di PFS della sostituzione del 5-FU IC con la capecitabina (HR 0.81, 95% IC 0.63-1.04) (139). Una successiva meta-analisi sui dati individuali dei pazienti reclutati nei due trials, ha evidenziato un modesto ma significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale per i pazienti trattati con regimi contenenti capecitabina rispetto a quelli trattati con regimi a base di 5-Fluorouracile in infusione continua (HR 0,87, 95% IC 0,77-0,98,) (140). Devono tuttavia essere considerati i possibili bias dipendenti da una comparazione di popolazioni differenti di pazienti in termini di età, derivazione geografica, stadio di malattia e PS. In ogni caso, i dati attualmente disponibili supportano una equivalenza di efficacia tra l'infusione continua del 5-FU e la capecitabina nei regimi per la malattia avanzata.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La sostituzione di 5FU con capecitabina in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (136, 139, 140).	Positiva forte

***Q31: Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato un regime chemioterapico a base di irinotecano e 5-Fu rispetto all'associazione 5-FU e CDDP?***

I regimi contenenti irinotecano in associazione al 5-FU possono rappresentare una possibile alternativa all'associazione di 5-FU e CDDP in virtù del favorevole profilo di tossicità. Lo studio randomizzato di fase III di Dank et al, ha randomizzato 333 pazienti tra la combinazione di irinotecano e 5-FU (IF) e la combinazione di cisplatino e 5-FU (CF) con obiettivo primario la superiorità o, almeno la non inferiorità, in termini di tempo alla progressione (TTP). Nel braccio IF è stata osservata una TTP mediana di 5.0 mesi (95% IC 3.8–5.8); nel braccio CF è stata registrata una TTP mediana di 4.2 mesi (95% IC 3.7–5.5 mesi) (log-rank P = 0.088, Cox HR 1.23 ; 95% IC 0.97–1.57). Questi risultati hanno evidenziato l'assenza di superiorità del regime IF rispetto al regime CF. La non-inferiorità del regime IF rispetto alla combinazione CF, è stata osservata nell'analisi su tutta la popolazione, ma non nell'analisi effettuata sulla popolazione "per protocollo": IF 5.1 mesi (95% IC 3.9–5.8); CF 5.1 mesi (95% IC 4.0–5.6), con un HR di 1.14 (95% IC 0.88–1.49). Nessuna differenza significativa tra i due bracci di trattamento è emersa inoltre in termini di sopravvivenza globale (9.0 vs 8.7 mesi), mentre un miglior TTF è stato osservato per il regime IF ( 4.0 vs 3.4 mesi; p: 0.018). Infine l'incidenza di neutropenia, piastrinopenia e stomatiti è stata significativamente inferiore per il regime IF. Complessivamente considerati questi risultati permettono di considerare il regime IF come possibile alternativa alle combinazioni con cisplatino in virtù di un'efficacia simile e di un migliore profilo di tollerabilità (141,142).

Inoltre la metanalisi della Wagner ha considerato il ruolo dei regimi con irinotecano valutando 10 studi clinici che hanno complessivamente reclutato 2135 pazienti. L'impiego di combinazioni con irinotecano ha determinato un beneficio in termini di OS rispetto alle combinazioni senza irinotecano con un HR di 0.87 (95% IC 0.80-0.95) (131).

***Q32: Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato il regime FOLFIRI rispetto allo schema ECX?***

Uno studio intergruppo francese di fase III ha randomizzato 416 pazienti con tumore gastrico o gastroesofageo avanzato tra la combinazione ECX ed il regime FOLFIRI come trattamento di prima linea; obiettivo primario dello studio è stato il tempo al fallimento del trattamento (TTF). Con un follow-up

mediano di 31 mesi, il TTF è risultato significativamente superiore nel braccio FOLFIRI (5.08 vs 4.24 mesi;  $p$  .008; HR, 0.77, 95% IC, 0.63-0.93). Nessuna differenza è emersa invece in termini di PFS (5.29 vs 5.75 mesi;  $p$  .96; HR, 0.99, 95% IC, 0.81-1.21), OS (9.49 vs 9.72 mesi;  $p$  .95; HR 1.01, 95% IC 0.82-1.24) e risposte obiettive (39.2% v 37.8%). Il regime FOLFIRI è risultato caratterizzato da una tossicità significativamente inferiore: infatti l'incidenza complessiva di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 69% per il FOLFIRI rispetto all' 84% dell'ECX ( $p$  .001). In considerazione del superiore TTF, del migliore profilo di tollerabilità e delle analoghe PFS, OS e RO, il regime FOLFIRI rappresenta un'accettabile opzione terapeutica di prima linea nel trattamento del carcinoma gastrico (143).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Le combinazioni a due farmaci con 5-FU e irinotecano nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato potrebbero costituire un'alternativa ad una prima linea con regimi a base di cisplatino (141-143)	Positiva forte

**Q33: In pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo localmente avanzato inoperabile o metastatico è indicata l'aggiunta di trastuzumab ad una combinazione di cisplatino e fluoropirimidine?**

Lo studio randomizzato di fase III ToGA ha randomizzato 594 pazienti con carcinoma gastrico avanzato HER-2 positivo tra un trattamento chemioterapico standard (cisplatino e fluoropirimidine) o lo stesso trattamento con l'aggiunta del Trastuzumab. Sono stati considerati eleggibili nello studio pazienti il cui tumore presentava iperespressione della proteina HER-2 alla immunohistochimica (IHC) o amplificazione del gene (FISH). L'obiettivo primario dello studio è stato la sopravvivenza globale. Con un follow-up mediano di 18.6 mesi, lo studio ha dimostrato come l'aggiunta del Trastuzumab alla combinazione di cisplatino e fluoropirimidine migliori significativamente la sopravvivenza globale (HR 0.74; 95% IC 0.60-0.91;  $p=0.0046$ ), la sopravvivenza libera da progressione (HR 0.71; 95% IC 0.59-0.85;  $p < 0,0002$ ), il tempo alla progressione (HR 0.70; 95% IC 0.58-0.85;  $p < 0.0003$ ) ed il tasso di risposte obiettive (OR 1,70,  $p < 0,0017$ ) rispetto alla sola chemioterapia. La maggiore efficacia del trattamento è stata registrata nei pazienti con elevata espressione di HER2 (IHC3+ e IHC2 + / FISH +) nei quali è stata notata una riduzione del rischio di morte del 35% (HR 0.65) con una sopravvivenza mediana che si è attestata sui 16 mesi. (144). L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è risultata analoga nei due bracci di trattamento (68% vs 68%); anche l'incidenza di eventi avversi cardiaci è stata simile nei due bracci (6% vs 18 6%).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo localmente avanzato inoperabile o metastatico l'aggiunta di trastuzumab ad una combinazione di cisplatino e fluoro pirimidine dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (144)	Positiva forte

**Q34: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico è raccomandabile un trattamento di prima linea con farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab)?**

Il possibile ruolo di farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico metastatico è stato valutato in due trials clinici randomizzati di fase III in pazienti non



selezionati per l'espressione dell'EGFR. Lo studio EXPAND ha valutato la combinazione di cisplatino e capecitabina con o senza Cetuximab con obiettivo primario la sopravvivenza libera da progressione nel trial sono stati randomizzati 904 pazienti. La sopravvivenza libera da progressione mediana per i 455 pazienti del braccio sperimentale con cetuximab è stata di 4.4 mesi (95% CI 4.2-5.5) rispetto ai 5.6 mesi (95% CI 5.1-5.7) dei 449 pazienti assegnati alla sola chemioterapia (HR 1.09, 95% CI 0.92-1.29; p=0.32). Nell'83% dei pazienti trattati con chemioterapia e cetuximab e nel 77% dei pazienti trattati con sola chemioterapia sono stati registrati eventi avversi di grado 3-4, inclusi diarrea, ipocaliemia, ipomagnesemia, rash cutanei e sindrome mano piedi (145). Nello studio REAL-3 553 pazienti sono stati randomizzati tra un trattamento chemioterapico secondo il regime EOX (epirubicina, oxaliplatino e capecitabina) o il regime EOX modificato per la riduzione delle dosi dell'oxaliplatino e della capecitabina in aggiunta al panitumumab. Obiettivo primario dello studio è stata la sopravvivenza globale. La sopravvivenza globale mediana nei 275 pazienti assegnati all'EOX è stata di 11.3 mesi (95% CI 9.6-13.0) rispetto agli 8.8 mesi (95% CI 7.7-9.8) nei 278 pazienti del braccio sperimentale con panitumumab (HR 1.37, 95% CI 1.07-1.76; p=0.013). Il trattamento sperimentale si è inoltre caratterizzato per un aumento dell'incidenza degli eventi avversi di grado 3-4: diarrea (17% vs 11%), rash (11% vs 1%), mucositi (5% vs 0%) e ipomagnesemia (5% vs 0%) (146). Alla luce dei risultati negativi di questi due studi clinici randomizzati non esiste allo stato alcuna indicazione all'impiego di farmaci anti-EGFR nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	I farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) non devono essere presi in considerazione come opzione di prima scelta nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico metastatico. (145, 146)	Negativa forte

**Q35: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico è raccomandabile un trattamento di prima linea con farmaci anti-VEGF (Bevacizumab)?**

Il ruolo del Bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico in fase metastatica è stato valutato in 774 pazienti nell'ambito dello studio AVAGAST (148): si tratta di uno studio che ha confrontato un trattamento chemioterapico con cisplatino e fluoropirimidine vs la stessa chemioterapia con l'aggiunta di Bevacizumab. Benchè nel braccio sperimentale sia stato osservato un significativo miglioramento del tasso di risposte obiettive (46.0% v 37.4%; P = .0315) e della PFS (6.7 v 5.3 mesi; HR, 0.80; 95% CI, 0.68-0.93; P = .0037), l'obiettivo primario dello studio rappresentato dalla sopravvivenza globale non è stato raggiunto nonostante un trend a favore del braccio sperimentale (12.1 mesi con bevacizumab e 10.1 mesi con il placebo; HR 0.87; 95% CI, 0.73-1.03; P = .1002) (147). Un secondo studio randomizzato di fase III, lo studio AVATAR, condotto esclusivamente in 202 pazienti cinesi, ha confrontato un trattamento chemioterapico con cisplatino e capecitabina vs la stessa chemioterapia con l'aggiunta di Bevacizumab. Anche in questo trial, l'obiettivo primario rappresentato dalla sopravvivenza globale non è stato raggiunto (HR, 1.11; 95% CI, 0.79-1.56); P = 0.5567) (148). Alla luce di questi due studi, non esiste attualmente indicazioni all'impiego di farmaci anti-VEGF come il bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico metastatico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico un trattamento di prima linea con farmaci anti-VEGF (Bevacizumab) non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. (148, 149)	Negativa forte

## 9.2 Chemioterapia di seconda linea

### ***Q36: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea è indicato un trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto?***

Nel 2014 Iacovelli e Colleghi hanno condotto una meta-analisi su 1407 pazienti arruolati in 5 studi randomizzati (Thuss-Patience 2011, Kang 2012, Ford 2014, Ohtsu 2013, Fuchs 2014) di confronto tra terapia di seconda linea (irinotecan, docetaxel, ramucirumab, everolimus) versus la miglior terapia di supporto (BSC, best supportive care) (149). Dei pazienti arruolati, 908 pazienti sono stati trattati con chemioterapia (n=231) o terapia biologica (n=677). Quattro (Thuss-Patience 2011, Kang 2012, Ford 2014, Fuchs 2014) dei 5 studi hanno raggiunto l'obiettivo primario consistente nel miglioramento della sopravvivenza globale a favore del braccio di trattamento. Il rischio di morte risulta ridotto del 18% (HR=0.82; 95% CI, 0.79–0.85; p <0.00001) con l'impiego di un trattamento di seconda linea rispetto alla sola BSC. Quando l'analisi è stata limitata ai 4 studi che hanno raggiunto l'obiettivo primario, la riduzione del rischio di morte saliva al 27% (HR = 0,73; 95% CI, 0,61–0,86; p<0.00001). Quando la popolazione oggetto dello studio è stata suddivisa in base al tipo di terapia di seconda linea ricevuta (chemioterapia vs ramucirumab vs everolimus), la chemioterapia ha riportato una riduzione del rischio di morte del 27% (HR = 0,73; 95% CI, 0,58–0,96; p=0.00942). Il trattamento con ramucirumab ha ridotto il rischio di morte del 22% (HR = 0,78; 95% CI, 0,60–1,00), mentre nessun effetto positivo è stato dimostrato con l'impiego di everolimus (HR = 0,90; 95% CI, 0,75–1,08). Il beneficio di un trattamento di seconda linea nei pazienti con ECOG performance status 0 (n=461) è stato più evidente nei pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia (HR 0,57; 95% CI, 0,36–0,91; p=0.0092), mentre nessun vantaggio è stato evidenziato rispetto alla BSC quando i pazienti sono stati trattati con ramucirumab o everolimus. Nei 912 pazienti con ECOG performance status ≥1, rispetto alla BSC, è stato trovato solo un vantaggio non significativo a favore della chemioterapia (HR = 0,80; 95% CI, 0,34–1,89; p=0.07), mentre i pazienti trattati con ramucirumab hanno riportato una riduzione significativa del rischio di morte (HR = 0,68; 95% CI, 0,51–0,92; p = 0.04).

Considerando il differente profilo di tossicità, di qualsiasi grado, il ramucirumab si associa più frequentemente ad astenia (36%), inappetenza (24%), ipertensione (16%), sanguinamento o emorragia (13%) (Fuchs 2014). Con l'impiego del docetaxel, le tossicità più frequentemente osservate sono anemia (28-76%, di grado 3-4 nel 6-30% dei casi), neutropenia (di grado 3-4 nel 15% dei casi), neutropenia febbrile (7%), gastrointestinale (86%, di grado 3-4 nel 26% dei casi), cutanea (di grado 1-2, 42%) o neurologica (30%, di grado 3-4 nel 4% dei casi) (Thuss-Patience 2011, Kang 2012, Ford 2014). La scelta dell'irinotecan non sembra migliorare il profilo di tossicità: neutropenia (di grado 3-4 nel 18% dei casi), anemia (77%, di grado 3-4 nel 32% dei casi) (151). Dei 3 studi oggetto della meta-analisi, solo lo studio di Ford (150) ha previsto la valutazione della qualità di vita, dimostrando un miglioramento significativo, a favore dei pazienti trattati con chemioterapia, di alcuni sintomi come dolore, nausea/vomito, stipsi, disfagia, senza alterare la valutazione globale della qualità di vita.

La qualità della metanalisi è moderata considerato che non è stata condotta utilizzando i dati individuali dei pazienti e per una serie di limiti dei singoli studi: lo studio di Thuss-Patience et al. ha randomizzato appena 40 pazienti ed è stato interrotto per lo scarso arruolamento dopo 4 anni dal suo inizio (152). Lo studio di Kang et al. è stato condotto su una popolazione coreana (indirectness) (151). Lo studio di Ford et al. è stato condotto in aperto, inevitabile anche per le possibili tossicità, come l'alopecia, correlate all'impiego della chemioterapia (docetaxel) e la necessità di somministrare steroidi ad ogni ciclo di chemioterapia. La conoscenza del tipo di trattamento effettuato presente in alcuni studi può comportare il limite di detection bias. Infine, vi è il problema pratico di definire la BSC in quanto risulta difficile standardizzare il trattamento per il controllo dei sintomi(150). Deve comunque essere considerato il fatto che tutti gli studi sono stati condotti su pazienti selezionati con una adeguata funzione d'organo e in assenza di comorbidità severe al momento dell'arruolamento.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti in progressione dopo una terapia di prima linea, un trattamento di seconda linea può essere preso in considerazione come opzione terapeutica rispetto alla sola terapia di supporto (149-152)	Positiva debole

**Q37: Nei pazienti con carcinoma avanzato della giunzione gastroesofagea o dello stomaco è indicata in seconda linea una combinazione di chemioterapia e terapia antiangiogenetica?**

Lo studio RAINBOW ha valutato su 665 pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea avanzato, in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoro pirimidine (con o senza antraciclina), l'aggiunta del paclitaxel (PTX) al ramucirumab (RAM) rispetto al paclitaxel (PTX) + placebo (153). I pazienti sono stati arruolati in 27 paesi del Nord e Sud America, Europa, Asia ed Australia. Questo studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, aveva come obiettivo primario la sopravvivenza globale. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga nel braccio PTX/RAM (rispettivamente, mediana 9,6 mesi vs 7,4 mesi; HR 0,807; I.C. 95%: 0,67-0,96; p=0,017) rispetto al braccio trattato con il solo PTX. Un analogo vantaggio per l'associazione è stato conseguito in termini di sopravvivenza libera da progressione (rispettivamente, 4,4 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,63; I.C.95%: 0,53-0,75; p<0,0001). La percentuale di neutropenia di grado 3-4, non febbrile, è risultata superiore nel braccio RAM/PTX (40,7%) rispetto a quello con solo PTX (18,8%). Per quanto riguarda le tossicità legate all'impiego di RAM, vi è stato un significativo incremento della percentuale di ipertensione di grado 3-4 a sfavore dell'associazione rispetto alla monoterapia (rispettivamente 14,7% vs 2,7%). Le altre tossicità sono state sovrapponibili tra i due bracci di trattamento. Lo studio si prefiggeva di valutare anche la qualità di vita misurata con i questionari dell'EORTC QLQ-C30 e EQ-5D, prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6 settimane. Il tempo al deterioramento (TtD) in ciascuna scala QLQ-C30 è stato definito come un peggioramento di  $\geq 10$  punti (su una scala di 100 punti) rispetto al basale e il TtD del performance status è stato definito come un peggioramento  $\geq 2$ . Dei 655 pazienti, 650 (98%) hanno fornito un questionario basale QLQ-C30 e EQ-5D e 560 (84%) almeno un questionario successivo oltre al basale. Delle 15 scale QLQ-C30, 14 hanno mostrato un HR < 1, indicando un analogo o più lungo TtD nella qualità di vita a favore del trattamento RAM/PTX. Il trattamento con RAM/PTX si è associato ad un ritardo nel TtD del performance status  $\geq 2$  (HR = 0,798, p=0,0941). I punteggi del questionario EQ-5D sono stati sovrapponibili tra i due bracci di trattamento, permanendo stabili durante il trattamento e peggioravano alla sospensione del trattamento stesso (154).

In un'analisi condotta sulla popolazione europea arruolata nello studio (398 dei 665 totali) e confrontata con i dati di efficacia e tollerabilità della popolazione asiatica, rispetto ai dati della popolazione generale, l'aggiunta di RAM al PTX nella popolazione occidentale ha prodotto un più significativo miglioramento della sopravvivenza globale (HR: 0,726; I.C. 95%: 0,580-0,909; p=0,0050) con un incremento della sopravvivenza mediana di quasi 3 mesi (8,6 mesi versus 5,9 mesi) rispetto all'impiego del solo PTX (155). La neutropenia di grado 3-4 è stata più frequentemente osservata nel braccio RAM/PTX rispetto a quello PTX/placebo (rispettivamente 32,1% vs 14,7%). L'incidenza di neutropenia febbrile non ha mostrato variazioni significative (rispettivamente, 2,6% vs 1,5%).

Il principale limite di questa analisi è che lo studio originale, in doppio cieco, non era stato disegnato per valutare differenze significative tra le due popolazioni. Un problema correlato è rappresentato dal fatto che una parte dei pazienti è stata arruolata in Asia (indirectness). Il vantaggio in termini di sopravvivenza e qualità di vita rispetto ad eventi avversi modesti e gestibili determina un significativo vantaggio a favore del trattamento di chemioterapia di II linea associato alla terapia antiangiogenetica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco in progressione dopo un trattamento di prima linea, il trattamento con una combinazione di chemioterapia e terapia antiangiogenetica (ramucirumab e paclitaxel) dovrebbe essere preso in considerazione come terapia di prima intenzione (153)	Positiva forte

**Q38: Nei pazienti con carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicato l'utilizzo di Ramucirumab in monoterapia in linee successive alla prima?**

Lo studio di Fuchs et al. (156) è stato condotto su 355 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoropirimidine. In questo studio di fase III, randomizzato e in doppio cieco, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere ramucirumab in monoterapia o placebo con rapporto di 2:1. I pazienti sono stati arruolati in 29 paesi del Nord, Centro e Sud America, Europa, Asia ed Africa. L'età dei pazienti variava tra i 24 e gli 87 anni. Ramucirumab ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, rispetto al braccio di controllo: 5,2 mesi per il gruppo trattato con ramucirumab rispetto a 3,8 mesi del gruppo trattato con placebo (HR = 0,776; I.C. 95%, 0,603-0,998; p=0,047). A parte la percentuale di ipertensione, prevalente nel braccio ramucirumab (16% vs 8%), non è stata osservata una significativa differenza di eventi avversi tra i due bracci (94% per il ramucirumab vs 88% per il placebo). Lo studio REGARD presenta tuttavia il problema di generalizzabilità dei risultati, nonostante il disegno in cieco, per l'eterogeneità della popolazione (indirectness). Il vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ad eventi avversi modesti e gestibili determina un bilancio beneficio/danno moderato a favore del trattamento di II linea con ramucirumab.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti in progressione dopo un trattamento di prima linea, il trattamento con ramucirumab in monoterapia può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (156)	Positiva debole

### 9.3 Terapia dell'anziano

**Q39: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco avanzato e sottoposti ad intervento chirurgico complicanze e mortalità sono sovrapponibili ai pazienti più giovani?**

In uno studio retrospettivo multicentrico condotto in Italia da Biondi e Colleghi (157), 1465 pazienti con adenocarcinoma gastrico sottoposti a gastrectomia con intento curativo (1980-2009) sono stati suddivisi in due gruppi di età: più giovani di 70 anni e  $\geq 70$  anni (anziani). L'obiettivo dello studio era quello di valutare morbilità e mortalità post-operatoria e sopravvivenza nei due gruppi di pazienti. La morbilità e la mortalità post-operatoria nel gruppo di pazienti anziani e giovani sono risultate del 24,8% vs 20,6% e 2,6% vs 3,7%, rispettivamente (p=NS). La sopravvivenza a 3 e 5 anni è stata del 66,4% e 58,9% nel gruppo di pazienti giovani e del 50,4% e 38,9% nel gruppo di pazienti anziani: la differenza è risultata statisticamente significativa (p < 0.001). Tuttavia, considerando la sopravvivenza cancro-correlata, non vi è stata alcuna

significativa differenza tra i pazienti giovani ed anziani (rispettivamente, a 3 e 5 anni, 72,7% e 67,3% versus 69,4% e 63,4%; p=NS). Nel gruppo di pazienti anziani, una resezione linfonodale D1 è risultata predittiva di minore mortalità post-operatoria (HR 0,21; 95% CI, 0,08-0,60; p=0.003).

Brenkman e Colleghi hanno condotto una analisi retrospettiva su 3794 pazienti sottoposti a gastrectomia per adenocarcinoma gastrico allo scopo di valutare l'influenza del numero di linfonodi esaminati sulla mortalità post-operatoria e sulla sopravvivenza dei pazienti anziani (158). Il periodo di osservazione di questo studio va dal 2006 al 2014 ed è stato effettuato usando i dati del registro tumori olandese. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: <75 anni (giovani) e ≥75 anni (anziani). La popolazione anziana era costituita da 1377 (37%) pazienti. Il numero mediano di linfonodi esaminati è risultato di 14 (range, 8-22) tra i giovani rispetto a 11 (range, 6-18) nei pazienti anziani (p < 0.001). Il numero di linfonodi esaminati è stato considerato: basso se <15, intermedio tra 15 e 25, alto se >25. Nel gruppo di pazienti anziani, 851 (62%) pazienti avevano un numero di linfonodi esaminati basso, 333 (24%) intermedio, 174 (13%) alto, mentre per 19 (1%) pazienti il dato non era disponibile. Nel gruppo di pazienti giovani, 1180 (49%) pazienti avevano un numero di linfonodi esaminati basso, 707 (30%) intermedio, 462 (19%) alto, mentre per 38 (2%) pazienti il dato non era disponibile.

La mortalità a 30 e 90 giorni è risultata più elevata nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani: mortalità a 30 giorni, 10% vs 3%, p < 0.001; mortalità a 90 giorni, 14% vs 5%, p < 0.001). L'analisi multivariata ha escluso una associazione tra numero di linfonodi esaminati e mortalità in entrambi i gruppi osservati (p > 0.25). La sopravvivenza globale mediana è risultata di 58 mesi per il gruppo di pazienti giovani e di 27 mesi per il gruppo di pazienti anziani. La sopravvivenza mediana dei pazienti anziani in base al numero di linfonodi esaminati basso, intermedio e alto è risultata, rispettivamente, di 26, 26 e 31 mesi (p = 0.228), mentre nei pazienti giovani è risultata, rispettivamente, di 61, 58 e 52 mesi (p = 0.482). L'analisi multivariata ha dimostrato che nella popolazione anziana un alto numero di linfonodi esaminati è associato ad una migliore sopravvivenza globale (rispetto al basso numero preso come riferimento; HR intermedio: 0,74; 95% CI, 0,62-0,88, p < 0.001; HR alto: HR 0,59, 95% CI, 0,45-0,78, p < 0.001). Analoghi risultati sono stati evidenziati nella popolazione giovane.

Rausei e Coll. hanno condotto un'analisi retrospettiva (2000-2009) su 1322 pazienti con carcinoma gastrico, non metastatico, con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della gastrectomia curativa associata alla linfoadenectomia allargata (D2) in pazienti anziani e con comorbidità (159). La percentuale di morbilità post-operatoria è risultata del 30,4%. Le complicanze sono state registrate più frequentemente tra i pazienti anziano con comorbidità. Sebbene la morbilità globale dopo linfoadenectomia D2 e D1 sia stata simile (rispettivamente, 29,9% e 33,2%), essa aumentava nei pazienti anziani con comorbidità sottoposti a linfoadenectomia D2 (39,6%). La linfoadenectomia D2 ha permesso di migliorare la sopravvivenza globale e cancro-specifica a 5 anni (rispettivamente, 48,0% vs 37,6% della linfoadenectomia D1, p < 0.001; 72,6% vs 58,1% della linfoadenectomia D1, p < 0.001). La linfoadenectomia D2 ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza globale e cancro-specifica a 5 anni in presenza di linfonodi metastatici (29,7% vs 21,2% in caso di linfoadenectomia D1, p = 0.008; 47,5% vs 30,6% in caso di linfoadenectomia D1, p = 0.001).

Il maggior limite di questi studi è la natura retrospettiva delle analisi con i relativi problemi di bias di selezione. Come ci si può aspettare, nel gruppo di pazienti anziani la mortalità non correlata a cancro è più elevata rispetto alla popolazione più giovane, legittimando l'ipotesi che l'età non influenzi la prognosi dei pazienti con carcinoma gastrico. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi determina un modesto beneficio a favore del trattamento chirurgico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma dello stomaco l'intervento di gastrectomia associata a una linfoadenectomia D1 può essere preso in considerazione come opzione terapeutica, con un adeguato controllo delle complicanze post-intervento. (157-159)	Positiva debole

**Q40: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco è indicato l'impiego di una chemioterapia neoadiuvante/perioperatoria?**

Nello studio MAGIC, Cunningham et al. hanno randomizzato 503 pazienti affetti da carcinoma gastrico e del tratto distale dell'esofago con malattia operabile a ricevere la sola chirurgia oppure 3 cicli di chemioterapia preoperatoria secondo schema ECF (epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracile), chirurgia ed ulteriori 3 cicli ECF (52). I risultati dello studio depongono per un vantaggio a favore del gruppo di pazienti trattato con chemioterapia perioperatoria rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza globale (sopravvivenza a 5 anni 36% vs 23%, rispettivamente; HR=0,75; 95% CI, 0,60-0,93; p=0.009), sopravvivenza libera da progressione (HR=0,66; 95% CI, 0,53-0,81; p<0.001) e percentuale di chirurgia con carattere di radicalità (79,3% vs 70.3%, p=0.03). La percentuale di complicanze post-operatorie tra i pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia peri-operatoria e la sola chirurgia è stata simile tra i due gruppi (rispettivamente, 45,7% e 45,3%), così come il numero di decessi avvenuti entro 30 giorni dall'intervento (rispettivamente, 5,6% e 5,9%). L'86% dei pazienti ha completato la chemioterapia preoperatoria e solo il 41,6 dei pazienti ha completato la chemioterapia post-operatoria. Come ci si aspettava, gli eventi avversi correlati all'impiego della chemioterapia ECF sono sovrapponibili a quanto osservato in studi che hanno testato lo schema in pazienti con carcinoma gastrico avanzato: neutropenia di grado 3-4 in circa il 25% dei pazienti, nausea e vomito di grado 3-4 in circa il 10% dei casi; altre tossicità (neuropatia, cutanea, diarrea) di grado severo sono state presenti in meno del 5% dei pazienti. In una analisi per sottogruppo in base all'età (mediana 62 anni, range 23-85), non è stata dimostrata alcuna interazione significativa tra i diversi gruppi di età (<60 anni, 60-69 anni, ≥70 anni; p for trend = 0.43).

Al momento, non disponiamo di studi randomizzati che valutino l'impiego della chemioterapia neoadiuvante/perioperatoria nei pazienti anziani. Resta da definire il regime di chemioterapia che meglio si adatti a questo gruppo di pazienti.

I dati disponibili sulla popolazione anziana sono limitati alla valutazione per sottogruppo dello studio MAGIC. Infatti lo studio non era stato disegnato con l'obiettivo di rispondere al quesito di una possibile differenza tra i diversi gruppi di età. In aggiunta, solo il 42% dei pazienti ha completato il protocollo di trattamento e lo studio ha arruolato pazienti con diverse sedi tumorali (esofago, giunzione gastro-esofagea e stomaco). Deve essere sottolineato che anche i pazienti anziani arruolati presentavano un'adeguata funzione d'organo in assenza di comorbidità importanti. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi determina un modesto beneficio a favore del trattamento chemioterapico neoadiuvante o perioperatorio.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco la chemioterapia perioperatoria o neoadiuvante può essere presa in considerazione come opzione terapeutica con un attento monitoraggio delle tossicità (52)	Positiva debole

**Q41: Nei pazienti anziani con carcinoma dello stomaco operato è indicata la chemioterapia adiuvante?**

Nella meta-analisi di Chang e Colleghi (160) è stato valutato il beneficio della chemioterapia adiuvante in 512 pazienti anziani con carcinoma gastrico avanzato randomizzati in 2 studi clinici, CLASSIC (confronto capecitabina/oxaliplatino vs osservazione) (113) e ACTS-GC (confronto S1 vs osservazione) (161). In totale, su 2069 pazienti arruolati, 1045 sono stati randomizzati nel gruppo di controllo e 1049 nel gruppo di trattamento. L'età di 65 anni è stata scelta come cut-off per stabilire l'età anziana. L'HR per la sopravvivenza globale nel gruppo di pazienti anziani rispetto ai più giovani trattati con chemioterapia adiuvante o sola

chirurgia (linfadenectomia D2) è risultata rispettivamente di 0,74 (95% CI, 0,55-1,00; p=0,055) e di 0,63 (95% CI, 0,52-0,77; p < 0,001), senza nessuna eterogeneità tra il gruppo di pazienti anziani e giovani (p interaction=0,389). L'HR per la DFS nei pazienti anziani e più giovani è stata rispettivamente di 0,61 (95% CI, 0,46-0,80; p < 0,001) e di 0,63 (95% CI, 0,53-0,75; p < 0,001) (p interaction=0,846). La meta-analisi degli studi esaminati ha evidenziato che la chemioterapia adiuvante ha un effetto positivo sulla sopravvivenza globale e sulla DFS rispetto alla sola gastrectomia (OS: HR 0,66; 95% CI, 0,56-0,78; p<0,001; DFS: HR 0,61; 95% CI, 0,53-0,71; p < 0,001; p interaction=0,51 ). Non è stata osservata alcuna eterogeneità tra i pazienti anziani e più giovani (p interaction=0,389). Una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata evidenziata in termini di incidenza di leucopenia (RR 12,36; 95% CI, 3,58-42,66; p < 0,001) e diarrea (RR 11,96; 95% CI, 2,83-50,59; p=0,001). Questa meta-analisi suggerisce che la chemioterapia adiuvante ha un significativo impatto nel ridurre le recidive nei pazienti con carcinoma gastrico, di qualsiasi età, mentre non è stato possibile dimostrare un vantaggio in sopravvivenza globale nel gruppo di pazienti anziani, in realtà confermato solo nei più giovani.

La chemioterapia adiuvante può essere valutata con molta cautela nei pazienti anziani con adeguata funzione d'organo e buon performance status (ECOG 0-1). Attenzione va riservata ai pazienti anziani per i quali si decide di impiegare la capecitabina, da riservare nei casi di adeguata funzione renale ed in presenza di caregiver.

Il farmaco S1 utilizzato in uno studio non è approvato in Italia.

La qualità dell'evidenza è bassa in quanto i dati si riferiscono ad analisi di sottogruppo di due studi con possibile selection bias. Il numero dei pazienti anziani arruolato nei due studi è sottodimensionato per dimostrare un piccolo vantaggio a favore della chemioterapia adiuvante. Gli studi sono stati condotti su una popolazione asiatica (indirectness).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma dello stomaco operato, la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione come opzione terapeutica, in alternativa all'osservazione, con un attento monitoraggio delle tossicità. (113, 161)	Positiva debole

**Q42: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicata la chemioterapia di prima linea, come per la popolazione più giovane?**

Trumper et al. hanno condotto una analisi combinata su 1080 pazienti arruolati in 3 studi clinici randomizzati con l'obiettivo di determinare il beneficio della chemioterapia palliativa in pazienti con carcinoma esofago-gastrico di età superiore ai 70 anni rispetto ai pazienti più giovani (162). I pazienti sono stati trattati con i seguenti regimi: epirubicina, cisplatino, 5fluorouracile (ECF); mitomicina, cisplatino, 5fluorouracile (MCF); 5fluorouracile, adriamicina, methotrexate (FAMTX); 5fluorouracile da solo o associato a mitomicina. Dei 1080 pazienti, 257 (23,8%) avevano un'età superiore a 70 anni, dei quali 78 nella fascia 75-79 anni e 19 ≥ 80 anni. Non sono state registrate significative differenze in termini di tossicità generale e di tossicità di grado 3 e 4 quando si è confrontato il gruppo di pazienti più giovani verso gli anziani. Non sono state registrate significative differenze in termini di tossicità generale e di grado severo tra i due gruppi in studio. I regimi di chemioterapia contenenti cisplatino sono stati interrotti prematuramente nel 49% (41/83) dei pazienti ≥70 anni rispetto al 37% (229/619) dei pazienti <70 anni (p = 0,06). Nei pazienti ≥70 anni la dose intensity dei farmaci somministrati è stata del 79,4% rispetto a quella pianificata mentre nei pazienti più giovani è stata dell'87,3% (p < 0,0001). La sopravvivenza globale è risultata sovrapponibile tra i due gruppi di età (<70 anni vs ≥70 anni). La sopravvivenza mediana per i pazienti che hanno ricevuto regimi a base di cisplatino (ECF, MCF) è risultata, rispettivamente, di 8,8 mesi e 7,9 mesi (HR 1,01; 95% CI 0,80-1,29; p = 0,920); di 5,2 mesi

e 6,6 mesi per i pazienti che hanno ricevuto 5-fluorouracile ± mitomicina (HR 0,93; 95% CI, 0,71-1,21; p = 0.566); di 6,1 mesi e 5,0 mesi per i pazienti che hanno ricevuto FAMTX (HR 1,50; 95% CI, 0,80-2,83; p = 0.14). Anche l'analisi multivariata ha escluso un eventuale ruolo prognostico indipendente dell'età per quanto concerne la sopravvivenza (HR 1,068; 95% CI, 0,97-1,272; p = 0.461).

Questo studio ha incluso una minima percentuale di pazienti con carcinoma esofageo. L'analisi ha un limite legato alla minor proporzione di pazienti anziani con malattia metastatica trattati con chemioterapia e la minor frequenza con cui i pazienti anziani hanno ricevuto regimi a base di cisplatino rispetto alla controparte di pazienti più giovani (43% vs 60%; p < 0.001). Inoltre la trasferibilità dei risultati è condizionata dal fatto che gli schemi di terapia considerati sono oggi desueti. In questi studi i pazienti anziani sono stati arruolati nel rispetto dei criteri di inclusione che raccomandavano l'adeguata funzione d'organo e l'assenza di severe comorbidità.

Jatoi et al. hanno condotto una analisi combinata di 8 studi consecutivi del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) per valutare eventuali differenze di incidenza di eventi avversi e di outcome tra i pazienti con carcinoma esofago-gastrico di età ≥65 anni o <65 e sottoposti a chemioterapia palliativa (163). Dei 367 pazienti oggetto dell'analisi, 154 (41,9%) avevano ≥65 anni (range, 65-86) e 213 sono risultati più giovani (range, 20-64). I pazienti più anziani presentavano una più alta percentuale di ECOG performance status 2-3 (19 vs 8%; p<0.0001). L'incidenza degli eventi avversi è stata superiore tra i pazienti anziani (73% vs 66%, p=0.02), così come l'incidenza di neutropenia (31 vs. 29%; p=0.02), fatigue (15% vs 5%; p=0.01), infezioni (9% vs 4%; p=0.03) e stomatiti (6% vs 1%; p=0.04). L'efficacia misurata in termini di sopravvivenza globale è stata sovrapponibile tra i due gruppi: la sopravvivenza globale è risultata di 6,0 mesi per i pazienti ≥65 anni rispetto ai 6,7 mesi dei pazienti più giovani di età (p=0.45).

Questa analisi ha incluso una minima percentuale di pazienti con carcinoma esofageo. I vari studi considerati non sono stati disegnati con l'obiettivo di valutare l'efficacia della terapia nei pazienti anziani. Considerando che i pazienti arruolati possedevano adeguata funzione d'organo in assenza di comorbidità rilevanti, questa analisi combinata potrebbe aver sottostimato quello che avviene nella pratica clinica.

Al momento, non esistono studi di fase III randomizzati che abbiano valutato in pazienti anziani l'efficacia e la tossicità della chemioterapia. Resta anche da definire quali regimi terapeutici possano meglio adattarsi a pazienti anziani che presentano spesso comorbidità ed alterata funzione d'organo. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi determina un modesto beneficio a favore del trattamento chemioterapico di prima linea.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco, la chemioterapia di prima linea può essere presa in considerazione e permette di ottenere gli stessi benefici rispetto ai pazienti più giovani, in assenza di severe comorbidità ed alterata funzione d'organo (162, 163)	Positiva debole

**Q43: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gatro-esofagea avanzato è indicato un trattamento chemioterapico a base di oxaliplatino rispetto ad un trattamento a base di cisplatino?**

Nello studio del gruppo AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) di fase III randomizzato condotto su 220 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea e dello stomaco si è voluto dimostrare la superiorità in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) di un trattamento con 5-fluorouracile, acido folinico ed oxaliplatino (FLO) rispetto all'associazione 5-fluorouracile, acido folinico e cisplatino (FLP) (164). Si è registrato solo un incremento non significativo della PFS del FLO rispetto al regime FLP (5,8 vs 3,9 mesi; p=0.077) e nessuna differenza significativa in sopravvivenza globale (10,7 vs 8,8 mesi, rispettivamente). In un'analisi non pianificata condotta su 94 pazienti anziani (>65 anni) è stato evidenziato un miglioramento del tasso di risposte (FLO 41,3% vs FLP 16,7%; p=0.012), della PFS



(FLO 6,0 mesi vs FLP 3,1 mesi;  $p=0.029$ ) e della sopravvivenza globale (FLO 13,9 mesi vs FLP 7,2 mesi; log-rank test,  $p=0.081$ ; Wilcoxon test,  $p=0.02$ ). Inoltre, il regime FLO è stato gravato da minore tossicità di qualsiasi grado rispetto allo schema FLP in termini di anemia (54% vs 72%), nausea (53% vs 70%), vomito (31% vs 52%), alopecia (22% vs 39%), fatigue (19% vs 34%), nefrotossicità (11% vs 34%), eventi tromboembolici (0,9% vs 7,8%) e di eventi avversi seri correlati al trattamento (9% vs 19%). Lo schema FLP ha evidenziato una minore neurotossicità (22% vs 63%) rispetto allo schema FLO. Nei pazienti anziani, il trattamento con schema FLP è stato interrotto per tossicità o richiesta del paziente più precocemente rispetto a quanto osservato con lo schema FLO (dopo rispettivamente 1,7 vs 3,3 mesi) ed ha avuto una durata più breve (2,1 mesi vs 5,2 mesi).

La qualità dell'evidenza è molto bassa in quanto basata sui risultati di un solo studio prospettico e randomizzato in cui l'endpoint primario (PFS) non è stato raggiunto, mentre il vantaggio in PFS è stato evidenziato unicamente nella popolazione anziana. Tale analisi, tuttavia, non era preordinata e, pertanto, anche la misura del campione dei pazienti anziani non era stata predefinita. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi moderati e ben gestibili determina un beneficio a favore del trattamento chemioterapico a base di oxaliplatino rispetto ad un trattamento a base di cisplatino.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco, un regime chemioterapico contenente oxaliplatino può essere preso in considerazione come opzione terapeutica in alternativa al cisplatino, in associazione a fluoropirimidine (164)	<b>Positiva debole</b>

***Q44: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicato un trattamento chemioterapico con capecitabina rispetto ad un trattamento con 5-fluoruracile?***

Okines et al. hanno condotto una meta-analisi sui dati raccolti su base individuale dai due studi REAL-2 e ML17032, con l'obiettivo di valutare il ruolo della capecitabina in sostituzione del 5-fluorouracile. L'analisi è stata effettuata su 1318 pazienti (140). La sopravvivenza globale è risultata migliore nei pazienti trattati con capecitabina rispetto alle combinazioni di 5-fluorouracile con un HR di 0.87 (95% CI, 0,77–0,98;  $p=0.02$ ). Tra i due gruppi di trattamento non è stata evidenziata alcuna differenza in termini di sopravvivenza libera da progressione (HR 0,91; 95% CI, 0,81–1,02;  $p=0.093$ ). I pazienti di età  $\geq 60$  anni hanno avuto PFS e OS maggiori rispetto ai soggetti di età  $< 60$  anni (HR 0,79 con  $p=0.000$  e HR 0.83 con  $p=0.0026$ ). Una ulteriore analisi ha mostrato l'aumento del tasso di risposte obiettive con la capecitabina rispetto all'impiego del 5-fluorouracile (odds ratio 1,38; 95% CI, 1,10–1,73;  $p=0.006$ ) (136, 139). Gli Autori hanno documentato un effetto positivo sulla sopravvivenza globale a favore dell'impiego della capecitabina nel sottogruppo di pazienti di età  $\geq 60$  anni (HR 0,83; I.C. 95%, 0,73–0,94;  $p=0.0026$ ). I limiti di questa meta-analisi risiedono nella natura retrospettiva dei dati relativi ai pazienti anziani e nell'inclusione di pazienti con diversa istologia (adenocarcinomi, carcinomi squamosi) e sede del tumore primitivo (esofago, giunzione esofago-gastrica, stomaco). Inoltre non sono stati presi in considerazione gli eventi avversi e la tollerabilità.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato, la capecitabina rispetto al 5-fluoruracile può essere presa in considerazione come opzione terapeutica in presenza di care-giver ed in assenza di insufficienza renale (136, 139, 140)	Positiva debole

**Q45: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicata l'aggiunta di docetaxel al trattamento di prima linea con 5-fluoruracile, leucovorin e oxaliplatino?**

Nello studio di Al-Batran et al., 143 pazienti di età uguale o superiore a 65 anni ed affetti da carcinoma esofago-gastrico localmente avanzato o metastatico sono stati randomizzati a ricevere 5-fluorouracile infusionale, leucovorin ed oxaliplatino (FLO) oppure lo stesso regime associato a docetaxel (FLOT), ogni 2 settimane (164). L'età mediana era di 70 anni. Lo schema FLOT ha riportato un tasso di risposte significativamente superiore rispetto alla combinazione FLO (49,3% versus 27,5%,  $p=0.018$ ), con un miglioramento della PFS più evidente nel sottogruppo di pazienti con malattia localmente avanzata, ma non nei pazienti con malattia metastatica. La tripletta si associa, tuttavia, ad una più elevata incidenza di tossicità di grado 3 e 4 (FLOT 81,9%; FLO 38,6%;  $p<0.001$ ). Inoltre, un maggior numero di pazienti trattati con FLOT ha riportato alopecia (75% vs 21.4%;  $p<0.001$ ), neutropenia (66.7% vs 38.6%;  $p<0.001$ ), leucopenia (73.6% vs 41.4%;  $p<0.001$ ), diarrea (68.0% vs 45.8%;  $p=0.006$ ) e nausea (81.9% vs 68.7%;  $p=0.029$ ). Da segnalare che un numero più elevato di pazienti trattati con FLOT ha riportato un deterioramento di  $\geq 10$  punti del questionario di qualità di vita dell'EORTC (FLOT 47,5% versus FLO 20,5%;  $p=0.011$ ). L'aggiunta del docetaxel ad un trattamento di I linea comporta un vantaggio in termini di risposte obiettive e PFS gravato da severi ed importanti eventi avversi.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato, l'aggiunta del docetaxel ad un trattamento di prima linea con 5-fluoruracile, leucovorin e oxaliplatino non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. (164)	Negativa debole

**Q46: Nei pazienti anziani con carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicata una terapia di seconda linea con Ramucirumab associato a paclitaxel in alternativa al paclitaxel da solo?**

Lo studio RAINBOW ha valutato su 665 pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea avanzato, in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoro pirimidine (con o senza antraciclina), l'aggiunta del paclitaxel (PTX) al ramucirumab (RAM) rispetto al paclitaxel (PTX) + placebo (153, 155). I pazienti sono stati arruolati in 27 paesi del nord e sud America, Europa, Asia ed Australia. Questo studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, aveva come obiettivo primario la sopravvivenza globale. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga nel braccio PTX/RAM (rispettivamente, mediana 9,6 mesi vs 7,4 mesi; HR 0,807; I.C. 95%: 0,67-0,96;  $p=0,017$ ) rispetto al braccio trattato con il solo PTX. Un analogo vantaggio per l'associazione è stato conseguito in termini di sopravvivenza libera da progressione (4,4 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,63; I.C.95%: 0,53-0,75;  $p<0,0001$ ). La

percentuale di neutropenia di grado 3-4, non febbrile, è risultata superiore nel braccio RAM/PTX (40,7%) rispetto a quello con solo PTX (18,8%). Per quanto riguarda le tossicità legate all'impiego di RAM, vi è stato un significativo incremento della percentuale di ipertensione di grado 3-4 a sfavore dell'associazione rispetto alla monoterapia (rispettivamente 14,7% vs 2,7%). Le altre tossicità sono state sovrapponibili tra i due bracci di trattamento. La valutazione della qualità di vita attraverso la somministrazione dei questionari dell'EORTC QLQ-C30 e EQ-5D, prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6 settimane, ha permesso di dimostrare un tempo al deterioramento (TtD) in ciascuna scala QLQ-C30 comparabile o più lungo per i pazienti trattati con RAM/PTX. Inoltre, il trattamento con RAM/PTX ha evidenziato prolungamento del TtD del performance status  $\geq 2$  (HR = 0,798, p=0.0941). Dei 665 pazienti, 234 avevano una età  $\geq 65$  anni e 126 (38%) sono stati trattati con RAM/PTX. In questo sottogruppo di pazienti anziani, rispetto alla terapia con solo PTX, l'associazione RAM/PTX ha prolungato in modo non significativo la sopravvivenza globale (rispettivamente, 8,7 vs 10,7 mesi; HR 0,86, 95% CI, 0,63-1,16) ed in modo statisticamente significativo la sopravvivenza libera da progressione (rispettivamente, 2,9 vs 4,6 mesi; HR 0,67, 95% CI, 0,50-0,89). Non è stato possibile dimostrare una significativa interazione del trattamento in base al gruppo di età (p=0.371 per la sopravvivenza globale; p=0.177 per la sopravvivenza libera da progressione). Come era prevedibile, la tossicità è stata maggiore nel braccio RAM/PTX rispetto alla monoterapia con PTX senza che siano state registrate differenze tra i due gruppi di età (<65 anni: 36% vs 16%;  $\geq 65$  anni 49% vs 24%).

Il principale limite di questa analisi per sottogruppo è che lo studio originale non prevedeva la valutazione dell'efficacia nei due diversi gruppi di età e, pertanto, anche la misura del campione non è stata dimensionata in relazione al quesito. E' da considerare che i pazienti anziani arruolati nello studio possedevano adeguata funzione d'organo e non presentavano severe comorbidità. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi moderati e ben gestibili determina un beneficio a favore del trattamento chemioterapico di seconda linea a base di ramucirumab.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea con ramucirumab e paclitaxel in pazienti in buone condizioni generali. (153-155)	<b>Positiva debole</b>

***Q47: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicata una terapia di seconda linea con ramucirumab in monoterapia?***

Lo studio REGARD è stato condotto su 355 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco della giunzione gastro-esofagea in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoropirimidine (156). In questo studio di fase III i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere ramucirumab (RAM) in monoterapia o placebo con rapporto di 2:1. L'età media dei pazienti variava tra 24 e 87 anni. Di questi, 82 (35%) pazienti  $\geq 65$  anni hanno ricevuto RAM rispetto a 46 (39%) pazienti allocati nel braccio di controllo. RAM ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, rispetto al braccio di controllo: 5,2 mesi per il gruppo trattato con RAM rispetto a 3,8 mesi del gruppo trattato con placebo (HR = 0,776; I.C. 95%, 0,603-0,998; p=0,047). A parte la percentuale di ipertensione, prevalente nel braccio ramucirumab (16% vs 8%), non è stata osservata una significativa differenza di eventi avversi tra i due bracci (94% per il RAM vs 88% per il placebo). L'analisi in base all'età dei pazienti (<65 anni vs  $\geq 65$  anni) ha mostrato un beneficio positivo, non significativo, in termini di sopravvivenza globale a favore dell'impiego di RAM (gruppo <65 anni: HR 0,84, 95% CI, 0.61-1.17; gruppo  $\geq 65$  anni: HR 0.72, 95% CI 0.47-1.10).

Al contrario, la sopravvivenza libera da malattia è stata significativamente migliore nel gruppo trattato con RAM (gruppo <65 anni: HR = 0,45, 95% CI 0,32-0,62; gruppo ≥65 anni: HR = 0,49, 95% CI 0,31-0,75).

Il principale limite di questa analisi per sottogruppo è che lo studio originale non prevedeva la valutazione dell'efficacia nei due diversi gruppi di età e, pertanto, anche la misura del campione non è stata dimensionata in relazione al quesito. E' da considerare che i pazienti anziani arruolati nello studio possedevano adeguata funzione d'organo e non presentavano severe comorbidità. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi moderati e ben gestibili determina un beneficio a favore del trattamento chemioterapico di seconda linea a base di ramucirumab.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato potrebbe essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea con ramucirumab soprattutto nei pazienti non eleggibili per un ulteriore trattamento chemioterapico. (156)	Positiva debole

## 10 Immunoterapia

Recentemente la caratterizzazione molecolare nell'ambito del progetto The Cancer Genome Atlas (TCGA) ha identificato 4 sottotipi di adenocarcinoma gastrico: tumori EBV positivi, tumori con instabilità micro satellitare, tumori stabili dal punto di vista genomico, e tumori con instabilità cromosomica (122-123). Il sottogruppo di tumori EBV positivi presenta l'amplificazione dei geni JAK2, CD274 e PDCD1LG2. CD274 e PDCD1LG2 codificano PD-L1 (ligando di PD-1, programmed cell death protein-1) e PD-L2 (ligando di PD-2) e ciò suggerisce un ruolo per gli inibitori di PD-1/PD-L1.

PD-L1 risulta iperespresso nel carcinoma gastrico (165-166). Il livello di espressione con immunohistochimica si correla con le dimensioni del tumore, l'interessamento linfonodale e la sopravvivenza. L'espressione di PD-1 è significativamente più alta nei pazienti con carcinoma gastrico rispetto ai controlli normali e correla con la progressione di malattia (167).

Lo studio multi-coorte di fase Ib KEYNOTE-012 (168) ha valutato l'efficacia del pembrolizumab, un anticorpo anti-PD-1, in pazienti pretrattati con tumore solido positivi al PD-L1, definito come espresso in ≥ 1% delle cellule tumorali. In 36 pazienti valutabili con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea o dello stomaco, le risposte obiettive sono state del 22% (8 risposte parziali; 95% CI 10%-39%) con un profilo di tollerabilità maneggevole ed eventi di grado 3 e 4 presenti nel 13% dei pazienti. Il tempo mediano alla risposta è stato di 8 settimane (range, 7-16 settimane), con una durata media della risposta di 24 settimane (range, da 8+ a 33+ settimane). La mediana di PFS è stata di 1.9 mesi (95% CI, 1,8- 3,5). Non è stata evidenziata alcuna relazione tra espressione di PD-L1 e risposta alla terapia.

L'altro studio che ha valutato il pembrolizumab in pazienti fortemente pretrattati ed affetti da carcinoma esofageo o della giunzione gastro-esofagea ha riportato un tasso di risposte del 30,4%, una PFS a 6 mesi del 30,4% ed a 12 mesi del 21,7% (169).

Lo studio KEYNOTE-059 è uno studio in corso di fase II multi-coorte in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea metastatico o recidivato. Le 3 coorti prevedono il trattamento con pembrolizumab + 5-fluorouracile/cisplatino in pazienti naïve, la monoterapia con pembrolizumab in pazienti pretrattati, la monoterapia con pembrolizumab in pazienti naïve. I risultati preliminari della coorte trattata con pembrolizumab + 5-fluorouracile/cisplatino sono stati presentati all'ASCO 2016 e nel 2017 sono stati pubblicati i risultati relativi alla risposta che dimostrano una ORR di 11,6% in 259 pazienti con una durata

mediana di 8.4 mesi; la percentuale di risposta aumenta al 15.5% (95% IC, 10,1-22,4) con durata mediana di 16.3 mesi nei pazienti con positività per PD-L1 (170-171).

Avelumab è un anticorpo umanizzato anti-PD-L1. La tollerabilità e l'attività di avelumab come mantenimento dopo la prima linea o come terapia di seconda linea in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea è stato valutato nello studio di fase Ib (JAVELIN trial) (171). Dei 151 pazienti trattati con avelumab al momento dell'analisi, eventi avversi di grado  $\geq 3$  sono stati riportati nel 10% dei pazienti. Un paziente è deceduto in seguito a insufficienza epatica (epatite autoimmune). Il tasso di risposte obiettive è stato del 10% (6 RP) in seconda linea e del 9% (2 RC, 6 RP) nel corso del mantenimento dopo la prima linea. Il controllo di malattia è stato ottenuto nel 29% e 57%, rispettivamente, e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata di 6 e 12 settimane, rispettivamente.

L'impiego di ipilimumab, inibitore del checkpoint immunitario con anticorpi anti-CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte protein-4), è stato valutato in uno studio randomizzato di fase II su pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea o dello stomaco localmente avanzato o metastatico (172). Lo studio è stato interrotto precocemente in seguito ad una interim analysis che ha mostrato l'assenza di efficacia del farmaco. ATTRACTION-2 è uno studio di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, che ha dimostrato l'efficacia del nivolumab, un anticorpo monoclonale che inibisce il PD-1, in pazienti con carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea avanzato che hanno ricevuto in precedenza 2 o più linee di chemioterapia (174). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere con rapporto 2:1 nivolumab 3mg/kg oppure placebo. L'obiettivo primario è rappresentato dalla sopravvivenza globale. In totale sono stati randomizzati 493 pazienti (nivolumab, 330 pazienti; placebo, 163 pazienti). I pazienti trattati con nivolumab hanno riportato una sopravvivenza mediana di 5.26 mesi (95% IC, 4,60-6,37) mentre quella del gruppo che ha ricevuto placebo è stata di 4.14 mesi (95% IC, 3,42-4,86) (hazard ratio 0.63; 95% IC, 0,510,78;  $p < 0.0001$ ). Tossicità severa di grado 3-4 è stata riportata in 34 (10%) dei 330 pazienti trattati con nivolumab e 7 (4%) dei 161 pazienti del gruppo placebo.

L'associazione di anti-CTLA-4 e anti-PD-1 è una strategia oggetto dello studio CheckMate-032. Si tratta di uno studio di fase I/II che valuta l'efficacia di nivolumab 3 mg/Kg da solo o in associazione a ipilimumab (nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg oppure nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg), in pazienti con tumore solido chemiorefrattario. I risultati preliminari della coorte di pazienti con carcinoma gastrico ( $n=160$ ) hanno dimostrato un tasso di risposte obiettive del 14% per la monoterapia, 26% e 10% per i due bracci di associazione (173). La percentuale di eventi avversi di grado 3 e 4 è stata di 17, 45 e 27% dei pazienti, rispettivamente.

I risultati si riferiscono a studi preliminari, per lo più non pubblicati, e risentono di numerosi bias. Tra tutti gli inibitori di PD-1/PD-L1 o di CTL Ab nel cancro gastrico e della giunzione GE solo il Pembrolizumab ha sinora ricevuto, nel settembre 2017, l'approvazione del FDA per i tumori avanzati o metastatici dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea che esprimono PD-L1 nonostante la qualità delle evidenze per il disegno dello studio, l'eterogeneità della popolazione e lo scarso impatto clinico dei risultati, sia molto bassa (136). Nessuno di tali farmaci è autorizzato in Europa; allo stato attuale devono ritenersi ancora oggetto di studio.

## 11. Aspetti nutrizionali

**Prevenzione** L'alimentazione svolge un ruolo importante nella prevenzione e nello sviluppo del tumore gastrico. La riduzione dell'incidenza della patologia è stata attribuita in parte al miglioramento della conservazione dei cibi, ma anche ad un aumento nell'apporto di frutta fresca e verdura nella dieta e ad una riduzione del consumo di alimenti conservati sotto sale. La patologia gastrica può infatti essere prevenibile con una dieta appropriata, come riportato dal World Cancer Research Fund (WCRF) e dall'American Institute for Cancer Research (175). Le evidenze riguardanti l'associazione tra alimentazione e sviluppo di tumore sono tuttavia in continua evoluzione; il più recente aggiornamento dei dati relativi al tumore dello stomaco (176) mette in evidenza come il consumo di 3 o più bevande alcoliche al giorno e di cibo conservato con elevate quantità di sale sia associato ad un aumentato rischio.

Il consumo di carne conservata (es. salumi, hot dogs, salsicce etc) è associato ad un aumentato rischio di tumore non-cardias mentre il sovrappeso o l'obesità (con BMI >25) sono associati ad un aumentato rischio di tumore del cardias. Le evidenze sono invece limitate per l'effetto carcinogenico della carne o del pesce grigliato; risulta inoltre indebolito l'effetto protettivo del consumo di frutta precedentemente sottolineato.

**Malnutrizione e prognosi** La malnutrizione nel paziente oncologico è correlata ad un peggioramento della qualità di vita, ad un aumentato rischio di complicanze dei trattamenti medici e chirurgici ed ad una minor sopravvivenza (177). Fra tutte le patologie oncologiche il tumore dello stomaco è il secondo, dopo il pancreas, per prevalenza di malnutrizione (178). Il calo ponderale (WL) ed un ridotto indice di massa corporea (BMI) sono indicatori di malnutrizione e sono fattori prognostici di una ridotta sopravvivenza indipendentemente da sede, stadio e performance status (179). Nel tumore gastrico il calo ponderale è il risultato combinato di una riduzione dell'introito calorico, dovuto alla sede della malattia, e delle alterazioni metaboliche, tipiche della sindrome cachettica, caratterizzata da quadro infiammatorio, anoressia e ridotta massa muscolare, presente prevalentemente nelle forme più avanzate (180). Un ulteriore calo ponderale si verifica inoltre durante i trattamenti chemioterapici per l'insorgenza di nausea, vomito e disgeusia o in seguito a gastroresezione per senso di ripienezza precoce e malassorbimento.

**Intervento nutrizionale dallo screening alla Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD)** Una diagnosi precoce di malnutrizione o di rischio di malnutrizione ed un intervento tempestivo sono cruciali per migliorare la prognosi e l'iter terapeutico dei pazienti affetti da tumore gastrico. L'intervento nutrizionale comprende una serie di procedure diagnostiche e terapeutiche che hanno come obiettivo il mantenimento o miglioramento dello stato nutrizionale al fine di permettere il completamento dei trattamenti oncologici pianificati e di migliorare la qualità di vita del paziente (181). L'intervento nutrizionale prevede alla diagnosi lo screening del rischio di malnutrizione con strumenti validati (182), e, in presenza di malnutrizione, una valutazione nutrizionale che ne definisca il grado (entità del calo ponderale, SGA, composizione corporea). Il primo livello di intervento è il "counseling" nutrizionale e l'eventuale integrazione con supplementazioni orali per garantire l'ottimizzazione dell'alimentazione al fine di coprire il fabbisogno calorico e proteico raccomandato: calorie 25-30 Kcal/Kg peso/die; proteine 1-1.5g /Kg peso/die. In presenza di un'alimentazione per os inferiore al 60% dei fabbisogni, per periodi superiori a 1-2 settimane, è necessario provvedere all'integrazione con la nutrizione artificiale, enterale o parenterale. Compatibilmente con la funzionalità intestinale, la nutrizione enterale deve sempre esser valutata come prima scelta, per l'azione trofica a livello della mucosa intestinale, per il ridotto rischio di complicanze e per il miglior rapporto costo-beneficio (183). La nutrizione parenterale rimane il trattamento di prima scelta in presenza di occlusione intestinale, di sindrome da intestino corto o di grave malassorbimento. Un intervento nutrizionale è spesso necessario in tutte le diverse fasi del trattamento del tumore dello stomaco sia in presenza di malattia resecabile che localmente avanzata, sia in corso di chemio-radioterapia che nella fase perioperatoria. La necessità di un supporto con nutrizione artificiale generalmente è richiesta per periodi prolungati e dovrà quindi essere pianificata al domicilio, condotta da un team nutrizionale competente e regolarmente monitorizzata al fine di prevenire o controllare eventuali complicanze quali squilibri glicemici, metabolici, carenze vitaminiche, complicanze settiche o meccaniche dell'accesso, e di modulare la quantità e la modalità di somministrazione del supporto nutrizionale (184).

***Q48: Nei pazienti con cancro gastrico e della giunzione gastroesofagea è indicato effettuare uno screening nutrizionale prima di ogni intervento?***

La malnutrizione o un elevato rischio di malnutrizione nel paziente con tumore gastrico sono fattori prognostici negativi. In uno studio prospettico in 100 pazienti con neodiagnosi di tumore gastrico e candidati a chirurgia resettiva, 36 presentavano un quadro di malnutrizione negativamente correlato alla qualità di vita (185). In pazienti sottoposti a chirurgia un prognostic nutrition index  $\leq 45$ , e/o un quadro di malnutrizione conclamato, sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti di una riduzione dell'OS a 1-3 e 5 mesi in due studi retrospettivi di rispettivamente 632 e 594 pazienti (186-187). Nello studio prospettico di Klute et al, (188) in 184 pazienti con tumore gastroenterico, candidati a prima linea di terapia, la presenza di

malnutrizione all'inizio dei trattamenti, ha causato una riduzione della dose iniziale (35% vs 67% nei normonutriti), un completamento del trattamento dell'80% rispetto al pianificato ed una ridotta sopravvivenza (malnutriti mediana 8,5 mesi vs non raggiunta nei ben nutriti). Il limite di questi studi è rappresentato dalla loro prevalente natura retrospettiva e dall'eterogeneità.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Lo screening nutrizionale dovrebbe essere effettuato prima di ogni intervento medico e/o chirurgico al fine di identificare i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione (185)	Positiva forte

**Q49: Nel paziente candidato a gastresezione è indicata la NE (nutrizione enterale) perioperatoria?**

Nella metanalisi di Xia Yan et al (189), sono stati valutati 30 RCT che includono 3854 pazienti sottoposti a chirurgia gastroenterica. Il supporto con nutrizione enterale ha dimostrato essere superiore alla nutrizione parenterale nel ridurre le complicanze postoperatorie (infettive: RR 1.8 p <0,00001; non infettive RR 1.65 p<0.0003; infezioni respiratorie RR1.94 p<0,0001) e la durata della degenza post-operatoria (RR 1.44 p<0.00001), ma non la mortalità (RR1.06 p=0,87).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nel paziente candidato a gastresezione la nutrizione enterale perioperatoria dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima scelta (189)	Positiva debole

**Q50: La nutrizione può essere proseguita a domicilio?**

La nutrizione enterale può essere facilmente proseguita al domicilio, favorendo così un miglior controllo del peso corporeo nei 3-6 mesi post chirurgici (190). Nello studio randomizzato di Gavazzi et al (191) la prosecuzione della nutrizione enterale ha garantito un adeguato introito calorico e proteico, il mantenimento del peso corporeo e ha permesso di completare il programma di chemioterapia adiuvante in una percentuale significativamente maggiore di pazienti.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel paziente gastrectomizzato, la nutrizione enterale può essere proseguita al domicilio, al fine di garantire il mantenimento del peso corporeo e di facilitare il completamento della chemioterapia adiuvante (190-191)	Positiva debole

**Q51: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato candidati a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante è indicato il counseling nutrizionale per ottimizzare l'assunzione calorico/proteica e limitare il calo ponderale?**

La metanalisi di Baldwin et al. (192) analizza l'impatto del counseling nutrizionale in 13 RCT che includono 1414 pazienti, dimostrando un impatto significativo sull'aumento dell'assunzione calorica (432 Kcal/d 95% CI=172-693 p=0.01), del peso corporeo (differenza Kg 1.86 95% CI 0.25-3.47 p=0.02) e della qualità di vita, ma non sulla sopravvivenza RR = 1.06, 95% CI 0.92-1.22 p=0.43. Risultati simili sono stati dimostrati anche in un RCT con 341 pazienti con tumore solido ed età >70 anni (193)

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Durante la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante per ottimizzare l'assunzione calorico/proteica e limitare il calo ponderale il counseling nutrizionale può essere preso in considerazione come prima opzione (192)	Positiva debole

**Q52: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato candidati a chemioterapia che assumono meno del 60% del fabbisogno calorico/proteico con la sola alimentazione orale per periodi superiori a due settimane è indicata la NAD (nutrizione artificiale domiciliare)?**

Lo studio prospettico di Senesse et al, in cui è stato analizzato l'impatto della Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) in 370 pazienti con tumori del tratto gastroenterico, ha dimostrato un significativo miglioramento dello stato nutrizionale (incremento ponderale del 2,7% p<0.001) e della qualità di vita (Global QoL 48,9 vs 50.3 p=0.007) (194). In 347 pazienti con tumore gastrico localmente avanzato, sottoposti a chemioterapia e analizzati retrospettivamente da Qiu M et il supporto nutrizionale ha migliorato lo stato nutrizionale nel 30% dei pazienti malnutriti ed in questo gruppo di pazienti ha migliorato anche la sopravvivenza (195). Tuttavia, è necessario che la NPD sia condotta da un team nutrizionale ed il paziente sia regolarmente monitorizzato al fine di prevenire e/o controllare eventuali complicanze metaboliche ed infettive.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La NAD può essere presa in considerazione nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato sottoposti a chemioterapia e che non assumono un adeguato apporto calorico/proteico con la sola alimentazione orale Senesse P 2015 Qiu M 2015 (194-195).	Positiva debole



## 11. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

*Q53 Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?*

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model".	<p><b>Positiva forte</b> (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p><b>Positiva debole</b> (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE. Fare riferimento all' Appendice per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione.

## 12. Bibliografia

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403;
2. Sant M et al. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991;
3. I numeri del cancro in Italia. AIOM-AIRTUM 2014;
4. Okines A et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010; suppl 5: v50-v54;
5. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition (UICC). 2010;
6. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1122-1134
7. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. Validation of the new AJCC TNM staging system for gastric cancer in a large cohort of patients (n = 2,155): Focus on the T category. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:779-785.
8. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101-112.
9. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011; 14:113-123.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.
11. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 988-992.
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014 Sep 11;513(7517):202-9. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23
13. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, Kelsen DP. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011 May 1;17(9):2693-701. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2203. Epub 2011 Mar 23.
14. Bittoni A, Scartozzi M, Giampieri R, Faloppi L, Bianconi M, Mandolesi A, Del Prete M, Pistelli M, Cecchini L, Bearzi I, Cascinu S. Clinical evidence for three distinct gastric cancer subtypes: time for a new approach. *PLoS One*. 2013 Nov 12;8(11):e78544.
15. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101-112.
16. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011; 14:113-123.
17. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10:1-11.
18. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno R. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; 41:929-942.
19. Sun K, Chen S, Jinning Y, Wu H, Peng J, He Y, Xu J, Endoscopic resection versus surgery for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Digestive Endoscopy* 2016; 28: 513-525.
20. Songun I, Bonenkamp JJ, Hermans J, et al. Prognostic value of resection-line involvement in patients undergoing curative resections for gastric cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32:433-437.
21. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five-year survival rates in a multicenter randomized italian trial. *Ann Surg* 1999; 230:170-8
22. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:404-409.
23. Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, et al. Prognostic impact of resection margin involvement advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol* 2007; 5:461-468.
24. Piessen G, Triboulet JP, Mariette C. Reconstruction after gastrectomy: which technique is best? *J Visc Surg* 2010; 147:273-283.
25. Csendes A, Burgos AM, Smok G, et al: Latest results (12-21 years) of a prospective randomised study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcer. *Ann Surg* 2009, 249:189-194.
26. Kun Yang J, Xin-Zu Chen, Jian-Kun Hu et al. Effectiveness and safety of splenectomy for gastric carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15:5352:5359.
27. Zhang CH, Zhan WH, He YL, et al. Spleen preservation in radical surgery for gastric cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1312-1319.

28. Sano T, Sasako M, Shibata S, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric cancer (JCOG0110): analyzes of postoperative mortality, operation time, and blood loss. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl): 15s.
29. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma (JCOG0220), *Annals of Surgery*, 2017; 265(2):277-283
30. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006; 93:559-563.
31. Collard JM, Romagnoli R. Roux-en-Y jejunum loop and bile reflux. *Am J Surg* 2000; 179:298-303.
32. McCulloch P, Nita M, Kazi H, et al. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 2005; 92:5-13
33. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007; 245:543-52.
34. Han DS, Suh YS, Kong SH, et al. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3834-3840.
35. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.
36. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. Validation of the new AJCC TNM staging system for gastric cancer in a large cohort of patients (n = 2,155): Focus on the T category. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:779-785.
37. Mocellin S, Nitti D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: A systematic review and meta-analysis of time-to- event data from randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41:448-454.
38. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 12(8):1964.
39. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Vendrame A, Tomatis M, Mazza C, Borasi A, Capussotti L, Fronda G, Morino M; Italian Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014; 101(2):23-31.
40. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al, for the Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453-462.
41. Nitti D, Marchet A, Mammano E, Ambrosi A, Belluco C, Mencarelli R, Maino M, Marconato G, Farinati F, Lise M. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(8):875-81.
42. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, Kawamura M, Aoki H, Shida A, Omura N, Yanaga K. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20:5685-5693.
43. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Lee HJ, et al. Decrease morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for Stage I gastric cancer. Short-term outcomes from a Multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg* 2016; 263:28-35.
44. Lee JH, Nam BH, Ryu KW, Ryu SY, et al. Comparison of the long term results of patient who underwent laparoscopy versus open distal gastrectomy. *Surg Endosc* 2016; 30:430-436.
45. Kim HH, Han SU, Hyung WJ, et al. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for Gastric Cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicentric study. *JCO* 2014; 32:627-633.
46. Chen K, Pan Y, Cai JQ, Xu XW, Wu D, Mou YP. Totally laparoscopy gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *World J Gastroenterology* 2014; 20: 15867-78.
47. Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX et al. Long term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(4):e454.
48. Park YS, Son SY, et al. Eleven-year experience with 3000 cases of laparoscopic gastric cancer surgery in a single institution: analysis of postoperative morbidities and long-term oncologic outcomes. *Surg Endosc* 2016; 30:3965-3975.
49. Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, Ohta J, Aoyagi K, Kofuji K, Takeda J, Shirouzu K. Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study. *J Am Coll Surg* 1997; 184:16-22.
50. Martin RC II, Jaques DP, Brenna MF, et al. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002; 236:159-165.
51. Jeong O, Choi WY, Park YK. Appropriate selection of patients for combined organ resection in case of gastric carcinoma invading adjacent organs. *J Surg Oncol* 2009; 100:115-120. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.

52. Mezhir JJ, Tang LH, Coit DG. Neoadjuvant therapy of locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101:305-314.
53. Martin RC II, Jaques DP, Brenna MF, et al. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002; 236:159-165.
54. Kim JH, Jang YJ, Park SS, et al. Surgical outcomes and prognostic factors for T4 gastric cancer. *Asian J Surg* 2009; 32:198-204.
55. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer. An Italian multicenter observational study. *JAMA Surg* 2013; 148:353-360.
56. Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36(12):1131-8.
57. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study on 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2370-2377.
58. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, Schiller D. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104:692-8.
59. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18:1575-81.
60. Roviello F, Caruso S, Neri A, Marrelli D. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39:1309-1316.
61. Lim Jh, Lee DH, Shin CM, Kim N, Parks YS. Clinicopathological features and surgical safety of gastric cancer in elderly patients. *J Korean Med Sci* 29; 1639-1645.
62. Biondi A, D'Ugo D et al. The road to curative surgery in gastric cancer treatment: a different path in the elderly. *J Am Coll Surg* 2012; 215:858-67.
63. Pan Y, Chen K, Yu WH, Maher H, Wang SH, Zhao HF, Zheng XY. Laparoscopic gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(8):e0007.
64. Wang JF, Zhang SZ, Zhang NY, Wu ZY, Feng JY, Ying LP, Zhang JJ. Laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14:90.
65. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2).
66. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1721-1724.
67. Hasegawa S, Yoshikawa T, Aoyama T, et al. Esophagus or stomach? The seventh TNM classification for Siewert Type II/III junctional adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2013; 20:773-779.
68. Suh YS, Han DS, Kong SH, et al. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg* 2012; 255:908-915.
69. Gertler R, Stein HJ, Loos M, et al. How to classify adenocarcinomas of the esophagogastric junction: as esophageal or gastric cancer? *Am J Surg Pathol* 2011; 35:1512-1522.
70. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, et al. Cardia cancer: Attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg* 1987; 58:25-32
71. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85:1457-1459.
72. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 2005; 90:139-146.
73. Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, et al. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *J Surg Oncol* 2014; 109:202-207.
74. Kurokawa Y, Sasako M, Doki Y. Treatment approaches to esophagogastric junction tumors. *Dig Surg* 2013; 30:169-173.
75. Dikken JL, Van Sandick JW, Allum WH, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg* 2013; 100:83-94.
76. Pinotti H, Zilberstein B, Pollara W, Raia A. Esophagectomy without thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:344-346.

77. Carlini M, Lonardo MT, Carboni F, Petric M, Lepiane P, Santoro E. Transhiatal surgical resection for adenocarcinoma of the cardia. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21:15-21.
78. Carboni F, Lorusso R, Santoro R, Lepiane P, Mancini P, Sperduti I, Santoro E. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the role of abdominal-transhiatal resection. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:304-310.
79. Dresner SM, Lamb PJ, Bennett MK, Hayes N, Griffin SM. The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery* 2001; 129:103-109.
80. Leers JM, DeMeester SR, Chan N, et al. Clinical characteristics, biological behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138:594-602.
81. Yamashita H, Katai H, Morita S, et al. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert Type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254:274-280.
82. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:677-683.
83. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approach to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg* 2015; 102:341-348.
84. Mariette C, Castel B, Tournel H, et al. Surgical management and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg* 2002; 89:1156-1163.
85. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004; 199:880-886.
86. Meyer W, Popp P, Klinger L, et al. Results of surgical therapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to a standardized surgical resection technique. *Dig Surg* 2002; 19:269-275.
87. Lagarde SM, Cense HE, Hulscher JBF, et al. Prospective analysis of patients with adenocarcinoma of the gastric cardia and lymph node metastasis in the proximal field of the chest. *Br J Surg* 2005; 92:1404-1408.
88. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transjatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002; 347:1662-1669.
89. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transjatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246:992-1000.
90. Martin JT, Mahan A, Zwischenberger JB, McGrath PC, Tzeng CWD. Should gastric cardia cancers be treated with esophagectomy or total gastrectomy? A comprehensive analysis of 4,996 NSQIP/SEER patients. *J Am Coll Surg* 2015; 220:510-520.
91. Ronellenfitsch U1, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer*. 2013 Oct;49(15):31
92. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai Ja, et al. Survival Benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015 Mar; 41(3): 282-94.
93. Yang Y, Yin X, Sheng L, et al. Perioperative chemotherapy more of a benefit for overall survival than adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: an updated Meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Aug 5;5:12850. doi: 10.1038/srep12850.
94. Hartgrink H. H. et al. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 30, 643–649 (2004)
95. Schuhmacher C. et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J. Clin. Oncol.* 28, 5210–5218 (2010).
96. Nio Y. et al. A randomized consent design trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer—a single institute study. *Anticancer Res.* 24, 1879–1887 (2004). [PubMed]
97. Yonemura Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 17, 256–261 (1993).
98. Qu J. J., Shi Y. R., Liu F. R., Ma S. Q. & Ma F. Y. A clinical study of paclitaxel combined with FOLFOX4 regimen as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 13, 664–667 (2010).
99. Cunningham D. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 355, 11–20 (2006).

100. Ychou M. et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCDD multicenter phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 29, 1715–1721 (2011).
101. Badgwell B, Blum M, Estrella J, Chiang YJ, Das P, Matamoros A, Fournier K, Mansfield P, Ajani J. Predictors of Survival in Patients with Resectable Gastric Cancer Treated with Preoperative Chemoradiation Therapy and Gastrectomy *Am Coll Surg.* 2015 Jul;221(1):83-90. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.004. Epub 2015 Apr 15.
102. Stahl M, Walz MK, et al Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *EJC* August 2017 Volume 81, Pages 183–190
103. Cunningham, D, Stenning, SP, Smyth, EC et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 357–370
104. Zhao JH, Gao P, Song YX, et al Which is better for gastric cancer patients, perioperative or adjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2016 Aug 12; 16:631
105. Valentini V, F. Cellini, B. D. Minsky, G. C. Mattiucci, M. Balducci, G. D'Agostino, E. D'Angelo, N. Dinapoli, N. Nicolotti, C. Valentini and G. La Torre (2009). "Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis." *Radiother Oncol* 92(2): 176-183.
106. Ajani, J. A., P. F. Mansfield, C. H. Crane, T. T. Wu, S. Lunagomez, P. M. Lynch, N. Janjan, B. Feig, J. Faust, J. C. Yao, R. Nivers, J. Morris and P. W. Pisters (2005). "Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome." *J Clin Oncol* 23(6): 1237-1244.
107. Ajani, J. A., P. F. Mansfield, N. Janjan, J. Morris, P. W. Pisters, P. M. Lynch, B. Feig, R. Myerson, R. Nivers, D. S. Cohen and L. L. Gunderson (2004). "Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma." *J Clin Oncol* 22(14): 2774-2780.
108. Ajani, J. A., K. Winter, G. S. Okawara, J. H. Donohue, P. W. Pisters, C. H. Crane, J. F. Greskovich, P. R. Anne, J. D. Bradley, C. Willett and T. A. Rich (2006). "Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response." *J Clin Oncol* 24(24): 3953-3958.
109. Leong T, Smithers BM, Michael M, GebSKI V, Boussioutas A, Miller D, Simes J, Zalberg J, Haustermans K, Lordick F, Schuhmacher C, Swallow C, Darling G, Wong R. ; TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG); *BMC Cancer.* 2015 Jul 21;15:532. doi: 10.1186/s12885-015-1529-x.
110. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, Rougier P, Sakamoto J, Sargent D, Sasako M, Van Cutsem E, Buyse M. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010 May 5;303(17):1729-37
111. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, Furukawa H, Nakajima T, Ohashi Y, Imamura H, Higashino M, Yamamura Y, Kurita A, Arai K; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1810-20
112. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer, after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012 Jan 28;379(9813):315-21
113. Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, Labianca R, Falcone A, Di Costanzo F, Comella G, Amadori D, Pinto C, Carlomagno C, Nitti D, Daniele B, Mini E, Poli D, Santoro A, Mosconi S, Casaretti R, Boni C, Pinotti G, Bidoli P, Landi L, Rosati G, Ravaoli A, Cantore M, Di Fabio F, Marchet A; for the ITACA-S (Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach trial) Study Group. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann Oncol.* 2014 Apr 1
114. Kang YK1, Chang HM, Yook JH, Ryu MH, Park I, Min YJ, Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy. *Br J Cancer.* 2013 Apr 2;108(6):1245
115. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:886-93
116. Macdonald JS et al, Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):725-30.

117. Kim, S., D. H. Lim, J. Lee, W. K. Kang, J. S. MacDonald, C. H. Park, S. H. Park, S. H. Lee, K. Kim, J. O. Park, W. S. Kim, C. W. Jung, Y. S. Park, Y. H. Im, T. S. Sohn, J. H. Noh, J. S. Heo, Y. I. Kim, C. K. Park and K. Park (2005). "An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(5): 1279-1285.
118. Dikken, J. L., E. P. Jansen, A. Cats, B. Bakker, H. H. Hartgrink, E. M. Kranenbarg, H. Boot, H. Putter, K. C. Peeters, C. J. van de Velde and M. Verheij (2010). "Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer." *J Clin Oncol* 28(14): 2430-2436.
119. Dikken, J. L., J. W. van Sandick, H. A. Maurits Swellengrebel, P. A. Lind, H. Putter, E. P. Jansen, H. Boot, N. C. van Grieken, C. J. van de Velde, M. Verheij and A. Cats (2011). "Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS)." *BMC Cancer* 11: 329.
120. Lee, J., H. Lim do, S. Kim, S. H. Park, J. O. Park, Y. S. Park, H. Y. Lim, M. G. Choi, T. S. Sohn, J. H. Noh, J. M. Bae, Y. C. Ahn, I. Sohn, S. H. Jung, C. K. Park, K. M. Kim and W. K. Kang (2012). "Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial." *J Clin Oncol* 30(3): 268-273
121. Yu JI, Lim do H, Ahn YC, Lee J, Kang WK, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Kim ST, Kim S, Sohn TS, Choi MG, Bae JM, Nam H.; Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer: A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial.; *Radiother Oncol.* 2015 Oct;117(1):171-7. doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.009. Epub 2015 Aug 20
122. Park SH , Sohn TS, Lee J et al; Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses; *J Clin Oncol.* 2015; 58:3930.
123. Ohri, N., M. K. Garg, S. Aparo, A. Kaubisch, W. Tome, T. J. Kennedy, S. Kalnicki and C. Guha (2013). "Who Benefits From Adjuvant Radiation Therapy for Gastric Cancer? A Meta-Analysis." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*
124. Min C., Bangalore S., Jhavar S., Guo Y., Nicholson J., Formenti S.C., Leichman L.P., Du K.L. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology*, 2014, 86 (2), 79-85.
125. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT et al: Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international. Open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 Apr 9 [Epub ahead of print]
126. Bennett JJ, Gonen M, D'Angelica M, Jaques DP, Brennan MF, Coit DG. Is Detection of Asymptomatic Recurrence after Curative Resection Associated with Improved Survival in Patients with Gastric Cancer? *J Am Coll Surg.* 2005 Oct;201(4):503-10.
127. Kim JH, Jang YJ, Park SS, Park SH, Mok YJ. Benefit of post-operative surveillance for recurrence after curative resection for gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2010 Jun;14(6):969-76.
128. T. Waddell, M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes, D. Arnold. Gastric Cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi57-vi63.
129. Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, Morgagni P, Giacomuzzi S, Coniglio A, Marchet A, Rosa F, Capponi MG, Di Leo A, Saragoni L, Ansaloni L, Pacelli F, Nitti D, D'Ugo D, Roviello F, Tiberio GA, Giulini SM, De Manzoni G. Follow-Up After Gastrectomy for Cancer: An Appraisal of the Italian Research Group for Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* (2014) 21:2005–2011.
130. De Manzoni G, Baiocchi GL, Framarini M, De Giulini M, D'Ugo D, Marchet A, Nitti D, Marrelli D, Morgagni P, Rinnovati A, Rosati R, Roviello F, Allieta R, Berti S, Bracale U, Capelli P, Cavicchi A, Di Martino N, Donini A, Filippini A, Francioni G, Frascio M, Garofalo A, Giulini SM, Grassi GB, Innocenti P, Martino A, Mazzocconi G, Mazzola L, Montemurro S, Palasciano N, Pantuso G, Pernthaler H, Petri R, Piazza D, Sacco R, Sgroi G, Staudacher C, Testa M, Vallicelli C, Vettoretto N, Zingaretti C, Capussotti L, Morino M, Verdecchia GM. The SIC-GIRCG 2013 Consensus Conference on Gastric Cancer. *Updates Surg.* 2014 Mar;66(1):1-6
131. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3 PMID: 20238327
132. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, Nyren O, Sjoden PO. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer.. *Ann Oncol* 1994; 5: 189-190.

133. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. . Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-4997.
134. Chen XL, Chen XZ, Yang C et al. Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (DCF) regimen compared with non-Taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Apr 4;8(4):e60320. doi: 10.1371/0060320.
135. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4; 362(9):858-9.
136. Al Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, Rethwisch V, Seipelt G, Homann N, Wilhelm G, Schuch G, Stoehlmacher J, Derigs HG, Hegewisch-Becker S, Grossmann J, Pauligk C, Atmaca A, Bokemeyer C, Knuth A, Jäger E; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1435-42.
137. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C, Aliberti C, Fiorentini G. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2011 14(1):50-5.
138. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):666-73.
139. Okines AF, Norman AR, McCloud P et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009 ;20:1529-34.
140. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19(8):1450-7
141. Curran D, Pozzo C, Zalunski J et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: Results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res* 18:853-861, 2009.
142. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a french Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-27.
143. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742):687-97
144. Lordick F, Kang YK, Chung HC et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):490-9.
145. Waddell T, Chau I, Cunningham D et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):481-9.
146. N.Haj Mohammad, E.ter Veer, L. Ngai, R. Mali, M.G.H. van Oijen, H.W.M. van Laarhoven Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patient with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Matastasis Rev* (2015) 34:429-441
147. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu j Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevcizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011 Oct 20;29 (30): 3968-76.
148. Iacovelli R, pietrantonio F, Farcomeni A, et al. Cheotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108940. Doi: 10.1371/journal.pone.0108940. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 25268988
149. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, Mansoor W, Fyfe D, Madhusudan S, Middleton GW, Swinson D, Falk S, Chau I, Cunningham D, Kareclas P, Cook N, Blazeby JM, Dunn JA, COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):78-86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24332238



150. Kang JH, Lee S, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, Hwang IG, Lee SC, Nam E, Shin DB, Lee J, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, Park SH. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012 May 1;30(13):1513-8. doi: 10.1200/JCO.2011.39.4585. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412140
151. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011 Oct;47(15):2306-14. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002. PMID: 21742485
152. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohts; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PubMed PMID: 25240821.
153. Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patient with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann. Oncol.* 2016 Apr;27(4): 673-9. Doi: 10.1093/annonc/mdv625. Epub 2016 Jan 7.
154. Muro K, Bodoky G, Cesas A et al. RAINBOW: A global, phase 3, double-blind study of ramucirumab (RAM) plus paclitaxel (PTX) versus placebo (PL) plus PTX in the treatment of advanced gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy - An age-group analysis. *J Clin Oncol* 33 (suppl 3): abstract 11. DOI: 10.1200/jco.2015.33.3\_suppl.1
155. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Tabernero J; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Jan 4;383(9911):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PubMed PMID: 24094768.
156. Biondi A, Cananzi FC, Persiani R, et al. The road to curative surgery in gastric cancer treatment: a different path in the elderly? *Am Coll Surg* 2012; 215 (6):858-67Choi IS, Oh DY, Kim BS, Lee KW, Kim JH, Lee JS. Oxaliplatin, 5-FU, folinic acid as first-line palliative chemotherapy in elderly patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Cancer Res Treat.* 2007 Sep;39(3):99-103. doi: 10.4143/crt.2007.39.3.99. Epub 2007 Sep 30. PMID: 19746224
157. Brenkman HJ, Goense L, Brosens LA, et al. A High Lymph Node is Associated with Prolonged Survival in Elderly Patients Undergoing Curative Gastrectomy for Cancer: A Dutch Population-Based Cohort Study. *Ann Surg Oncol.* 2017 Feb 28. doi: 10.1245/s10434-017-5815-5.
158. Rausei S, Ruspi L, Rosa F, et al. Extended lymphadenectomy in elderly and/or highly co-morbid gastric cancer patients: A retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Dec;42(12):1881-1889. doi: 10.1016/j.ejso.2016.05.003.
159. Chang S-H, Kim S-N, Choi HJ, et al. Adjuvant Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer in Elderly and Non-elderly Patients: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Res Treat.* 2017;49(1):263-273
160. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4387-93.
161. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D. et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. May 2006 Volume 42, Issue 7, Pages 827-834
162. Jatoi A, Foster NR, Egner JR, Burch PA, Stella PJ, Rubin J, et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int J Oncol.* 2010;36:601-6.
163. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, Rethwisch V, Stoecklacher-Williams J, Prasnikaer N, Hollerbach S, Bokemeyer C, Mahlberg R, Hofheinz RD, Luley K, Kullmann F, Jäger E. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer.* 2013 Mar;49(4):835-42. doi: 10.1016/j.ejca.2012.09.025. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23063354

164. Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, Wu X, Cheng X, Xing X, Du H, Wang X, Hu Y, Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):104 – 11.
165. Wu C, Zhu Y, Jiang J, Zhao J, Zhang XG, Xu N. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. *Acta Histochem.* 2006;108(1):19 – 24.
166. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, Osaki T, Ikeguchi M. Increased PD-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):517 – 22.
167. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, Eder JP, Golan T, Le DT, Burtness B, McRee AJ, Lin CC, Pathiraja K, Lunceford J, Emancipator K, Juco J, Koshiji M, Bang YJ. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717 – 26.
168. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, Mai-Dang H, Saraf S, Koshiji M, Csiki I, Bennouna J. Updated results for the advanced esophageal carcinoma cohort of the phase 1b KEYNOTE-028 study of pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 34; 2016(suppl; abstr 4046).
169. Fuchs CS, Ohtsu A, Tabernero J, Van Cutsem E, Wang JD, Lam B, Dalal R, Koshiji M, Bang YJ. Preliminary safety data from KEYNOTE-059: pembrolizumab plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4037).
170. Chung HC, Arkenau H, Wyrwicz L, Oh D, Lee K, Infante JR, Lee SS, Lee J, Keilholz U, Mita AC, Plummer ER, Kemeny M, Melichar B, Smith DM, Chin KM, Heydebreck AV, Cuillerot J, Kang Y, Safran H. Avelumab (MSB0010718C; anti-PD-L1) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer from JAVELIN solid tumor phase Ib trial: analysis of safety and clinical activity. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4009).
171. Moehler MH, Cho JY, Kim YH, Kim JW, Bartolomeo MD, Ajani JA, Yamaguchi K, Balogh A, Kong-Sanchez MT, Bang YJ. A randomized, open-label, two-arm phase II trial comparing the efficacy of sequential ipilimumab (ipi) versus best supportive care (BSC) following first-line (1 L) chemotherapy in patients with unresectable, locally advanced/metastatic (A/M) gastric or gastro-esophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4011).
172. Janjigian YY, Bendell JC, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Bono P, Jaeger D, Evans TRJ, De Braud FG, Chau I, Tschaika M, Harbison CT, Lin C, Le DT. CheckMate-032: phase I/II, open-label study of safety and activity of nivolumab (nivo) alone or with ipilimumab (ipi) in advanced and metastatic (A/M) gastric cancer (GC). *J Clin Oncol.* 34;2016 (suppl; abstr 4010).
173. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 Dec 2;390(10111):2461-2471.
174. WCRF&AIRC food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC:AICR; 2007
175. Heymach J, Krivlov L, Alberg A et al. Clinical advances 2018: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *JCO* 2018; 36: 1020-1044.
176. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, Hopkinson J, Jacquelin-Ravel N, Jatoi A, Kaasa S, Strasser F; ESMO (European School of Medical Oncology).. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1492-9.
177. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Feb;38(2):196-204
178. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I. et al diagnostic Criteria for the Classification of Cancer\_Associated Weight Loss. *Journal clinical Oncology* 2015,33:90
179. Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, de Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KCD: The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009; 100:63-69
180. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017 Feb;36(1):11-48

181. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003 Aug;22(4):415-21
182. Arends J, Bodoky G et al ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology *Clinical Nutrition* 2006; 25:245-259
183. Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adults patients. *Clin Nut* 2009; 28:467-479; Dreesen M, Foulon V, Hiele M. et al Quality of care for cancer patients on home parenteral nutrition: development of key interventions and outcome indicators using a two-round Delphi approach.
184. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr.* 2011 Dec;106(12):1773-8
185. Kai-Yu sun 2015 *WJ gastroenterology*
186. Sakurai 2016 *Ann Surg Oncol*
187. Klute KA, Brouwer J, Jhaver M. et al Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: A multicentre analysis *Eur J Cancer* 2016, 63:189-200
188. Yan X, Zhou FX, Lan T, Xu H, Yang XX, Xie CH, Dai J, Fu ZM, Gao Y, Chen LL. Optimal postoperative nutrition support for patients with gastrointestinal malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2017 Jun;36(3):710-721
189. Bowrey DJ, Baker M, Halliday V, Thomas AL, Pulikottil-Jacob R, Smith K, Morris T, Ring A. A randomised controlled trial of six weeks of home enteral nutrition versus standard care after oesophagectomy or total gastrectomy for cancer: report on a pilot and feasibility study. *Trials.* 2015 Nov 21;16:531.
190. Gavazzi C, Colatruglio S, Valoriani F, Mazzaferro V, Sabbatini A, Biffi R, Mariani L, Miceli R. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: A multicentre randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2016 Sep;64:107-12
191. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Mar 7;104(5):371-85
192. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, Germain C, Blanc JF, Dauba J, Lahmar C, Terrebonne E, Lecaille C, Ceccaldi J, Cany L, Lavau-Denes S, Houede N, Chomy F, Durrieu J, Soubeyran P, Senesse P, Chene G, Fonck M. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial *PLoS One.* 2014 Sep 29;9(9):e108687
193. Senesse P, Tadmouri A, Culine S, Dufour PR, Seys P, Radji A, Rotarski M, Balian A, Chambrier C. A prospective observational study assessing home parenteral nutrition in patients with gastrointestinal cancer: benefits for quality of life. *J Pain Symptom Manage.* 2015 Feb;49(2):183-191
194. Qiu M, Zhou YX, Jin Y, Wang ZX, Wei XL, Han HY, Ye WF, Zhou ZW, Zhang DS, Wang FH, Li YH, Yang DJ, Xu RH. Nutrition support can bring survival benefit to high nutrition risk gastric cancer patients who received chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015 Jul;23(7):1933-9



## 13 Appendice



**QUESTION**

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

<b>POPULATION:</b>	Patients with advanced/metastatic cancer
<b>INTERVENTION:</b>	<p>Early palliative care integrated with oncology treatment.</p> <p>Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l’obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l’abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.</p> <p>Dal 2003 l’ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l’inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell’ ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l’inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l’integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l’organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l’accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E’ necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
<b>COMPARISON:</b>	solo practice model
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
<b>SETTING:</b>	outpatients/inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	

**ASSESSMENT**

Problem Is the problem a priority?																																
Judgement	Research evidence					Additional considerations																										
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.</p>																															
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																
Judgement	Research evidence					Additional considerations																										
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N<sub>2</sub> of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with solo model</th> <th>Risk with Early palliative care integrated with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quality of life</td> <td>The mean quality of life was 0 SD</td> <td>SMD <b>0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher)<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>1190 (6 RCTs)<sup>b</sup></td> <td>⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,e,f,g</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptom intensity<sup>h</sup></td> <td>The mean symptom intensity was 0 SD</td> <td>SMD <b>0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher)<sup>a</sup></td> <td>-<sup>a</sup></td> <td>562 (4 RCTs)<sup>i</sup></td> <td>⊕○○○ VERY LOW<sup>c,g,h</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall Survival (OS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td><b>HR 1.01</b></td> <td>271</td> <td>⊕○○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N <sub>2</sub> of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD <b>0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>		Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD <b>0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>		Overall Survival (OS)	Study population		<b>HR 1.01</b>	271	⊕○○○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N <sub>2</sub> of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																						
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology																														
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD <b>0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>																											
Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD <b>0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>																											
Overall Survival (OS)	Study population		<b>HR 1.01</b>	271	⊕○○○																											

	35 per 100	<b>35 per 100</b> (28 to 43)	(0.77 to 1.31)	(2 RCTs) <sup>j</sup>	VERY LOW <sup>d,g,k,l</sup>	
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

- a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).
- b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017
- c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
- d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
- e. I<sup>2</sup>=67%
- f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.
- g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer
- h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist-Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L
- i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014
- j. Tattersall 2014 and Temel 2010
- k. I<sup>2</sup>=92%
- l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>● <b>Don't know</b></li> </ul>	<p><b>EVENTUALI</b> EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIÀ APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Very low</b></li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>3. I2=67% for the quality of life outcome</li> <li>4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</li> <li>5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</li> <li>6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist-</li> </ol>	



	<p>Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>7. I2=92% for the overall survival outcome</p> <p>8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>● <b>No important uncertainty or variability</b></li> </ul>	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● <b>Probably favors the intervention</b></li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI;</li> <li>2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE ),</li> <li>3. DISEGNO STATISTICO,</li> <li>4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI</li> <li>5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI</li> <li>6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").</li> </ol>	

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>○ Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>● <b>Moderate savings a lungo termine</b></li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI.</p> <p>SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L' ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI.</p> <p>NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L' ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L' ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL' ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L' ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● <b>No included studies</b></li> </ul>	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO.</p> <p>SULLA BASE DELL' ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL' OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL' ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	

Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● <b>Probably favors the intervention</b></li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>● <b>Increased</b></li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● <b>Probably yes</b></li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● <b>Probably yes</b></li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE EFFECTS</b>	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	<b>Don't know</b>
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE</b>	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
<b>VALUES</b>	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
<b>RESOURCES REQUIRED</b>	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	<b>Moderate savings</b>	Large savings	Varies	Don't know
<b>CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES</b>	Very low	Low	Moderate	High			<b>No included studies</b>
<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	No included studies
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	<b>Increased</b>	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

JUDGEMENT							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

#### TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

**OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.**

**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.**

#### CONCLUSIONS

##### Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)**

##### Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

##### Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA.

##### Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI . SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI:” SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?”, SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478 ).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

#### Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

#### Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.