



Linee guida NEOPLASIE DELLO STOMACO E DELLA GIUNZIONE GASTRO-ESOFAGEA

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



SIAPEC - IAP



Coordinatore	Stefano Cascinu	Oncologia Medica - IRCCS S. Raffaele – Milano
Segretario	Andrea Spallanzani	Oncologia Medica – Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena
Estensori	Ferdinando De Vita	Oncologia Medica – Università della Campania “Luigi Vanvitelli” – Napoli
	Maria Di Bartolomeo	Oncologia Medica 2– Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Milano
	Lorenzo Fornaro	Oncologia Medica 2 - Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa
	Mario Scartozzi	Oncologia - A.O. Univesitaria - Monserrato (CA)
	Antonia Strippoli	Oncologia Medica – Fondazione Policlinico A. Gemelli - IRCCS- Roma
	Gianluca Tomasello	Oncologia Medica - Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Milano
	Francesco Cellini	Radioterapia – Fondazione Policlinico A. Gemelli- IRCCS- Roma
	Giancarlo Mattiucci	AIRO Radioterapia – Fondazione Policlinico A. Gemelli- IRCCS- Roma
	Giovanni De Manzoni	Chirurgia Generale ed esofago e stomaco – AOU integrata di Verona
	Gerardo Nardone	SIGE Gastroenterologia – Università degli studi Federico II – Napoli
	Angelo Zullo	AIGO UOC Gastroenterologia – PTP Nuovo Regina Margherita – Roma
	Cecilia Gavazzi	Medicina Interna-Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori- Milano
	Claudia Santangelo	Associazione di Volontariato: “Vivere Senza Stomaco...si può!”
	Maria Troina	Associazione di Volontariato: “Vivere Senza Stomaco...si può!”
	Antonia Guidi	Associazione di Volontariato: “Vivere Senza Stomaco...si può!”

Revisori	Carlo Barone	AIOM	Div. Oncologia Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma
	Annibale Bruno	SIGE	Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e di Medicina Traslazionale, Università degli Studi "La Sapienza" - Roma
	Domenico D'Ugo	SICO	Chirurgia Addominale, Fondazione Policlinico A. Gemelli- IRCCS - Roma
	Marzia Falanga		Infermiera, Clinica Bianchi – Portici (NA)
	Alfredo Falcone	AIOM	Oncologia Medica 2, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana - Pisa
	Domenico Genovesi	AIRO	Radioterapia Oncologica presso Policlinico SS. Annunziata – Chieti
	Daniele Marrelli	SICO - GIRCG	Dipartimento di Patologia Umana e Oncologica, Sezione di Chirurgia Oncologica - Università di Siena, Policlinico Le Scotte - Siena
	Maria Antonietta Mazzei	SIRM	Radiologia, Università di Siena, Policlinico Le Scotte - Siena
	Luca Saragoni	SIAPEC-IAP	Anatomia Patologica, Ausl Romagna - Presidio di Forlì
	Alberto Zaniboni	AIOM	Fondazione Poliambulanza - Brescia

Come leggere le raccomandazioni *

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
ALTA	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)	Positiva forte

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
Positiva Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può 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)
Negativa Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe 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)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve 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 √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Certezza delle Prove						
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Certezza globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* 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

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

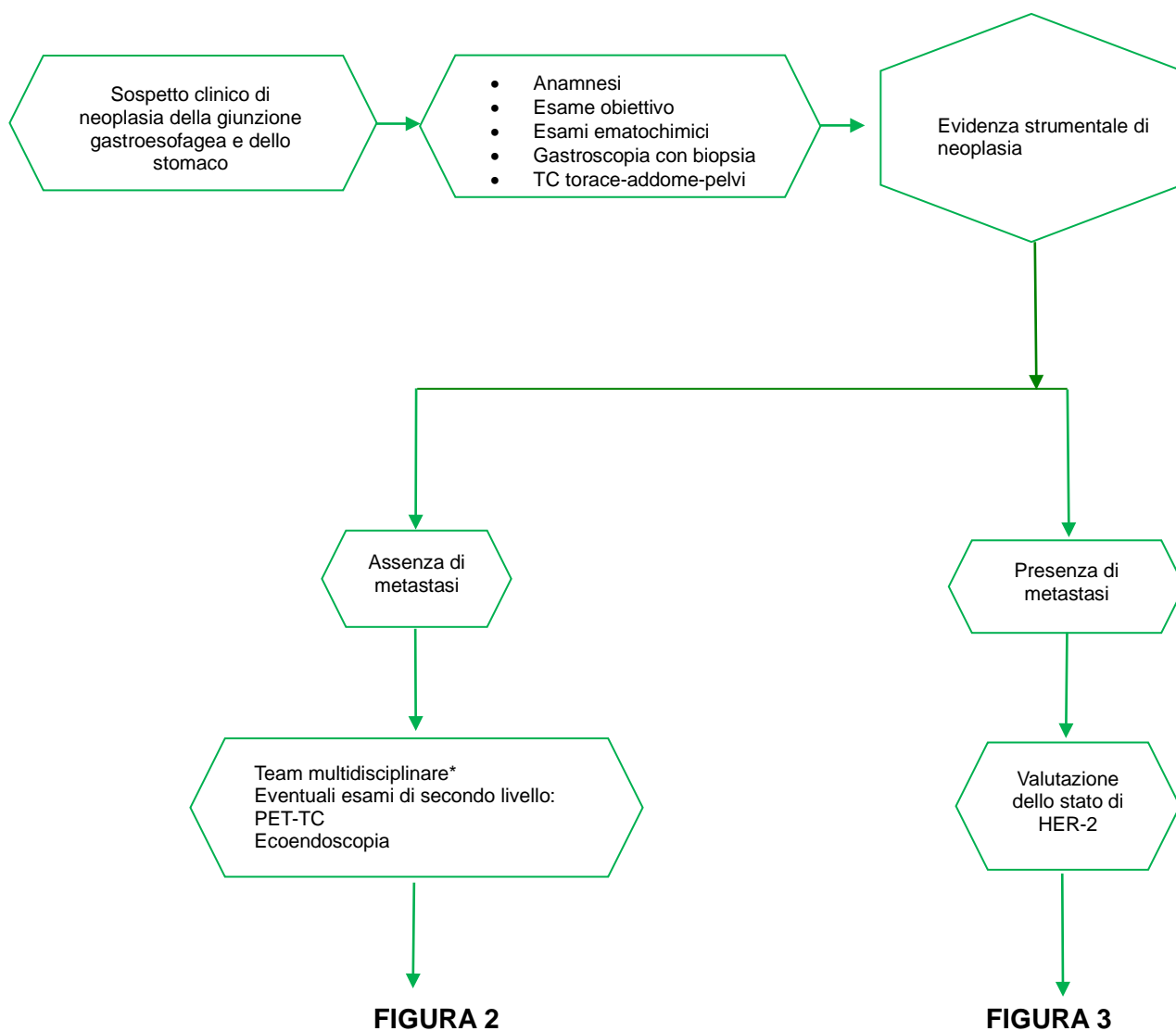
Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con la selezione e il flow dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Indice

1. Figure	8
2. Dati Epidemiologici	11
3. Prevenzione e sorveglianza	11
3.1 Aspetti correlati alla prevenzione	11
3.2 Come eradicare l'infezione da Helicobacter Pylori	12
4. Inquadramento diagnostico	13
5. Correlazioni clinico-biologiche.....	13
6. Chirurgia	14
6.1.a Early Gastric Cancer (EGC)	14
6.1.b Il carcinoma gastrico T2-4a o N+	15
6.1.c Il carcinoma gastrico T4b.....	20
6.1.d Linite plastica.....	21
6.1.e Malattia metastatica	21
6.2. Il carcinoma gastrico nell'anziano.....	22
6.3. Ruolo della Eco-endoscopia.....	24
6.4. Trattamento chirurgico del cancro della giunzione gastro-esofagea.....	25
6.4.a Chirurgia dei tumori tipo III di Siewert	25
6.4.b Chirurgia dei tumori tipo II di Siewert.....	26
6.4.c Chirurgia dei tumori tipo I di Siewert	27
7. Terapia medica	28
7.1 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma della giunzione gastroesofagea	28
7.2 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma gastrico	30
7.3 Terapia adiuvante	33
8. Gestione del follow-up.....	37
9. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive	41
9.1 Il trattamento di prima linea.....	41
9.2 Chemioterapia di seconda linea	46
9.3 Terapia dell'anziano	49
10. Immunoterapia	56
11. Aspetti nutrizionali.....	58
12. Cure palliative	61
13. Bibliografia	62

1. Figure

FIGURA 1
Diagnosi e Stadiazione



* il team multidisciplinare dovrebbe comprendere l'oncologo medico, il chirurgo, il radioterapista, il radiologo, il patologo e l'endoscopista.

FIGURA 2
Trattamento malattia localizzata

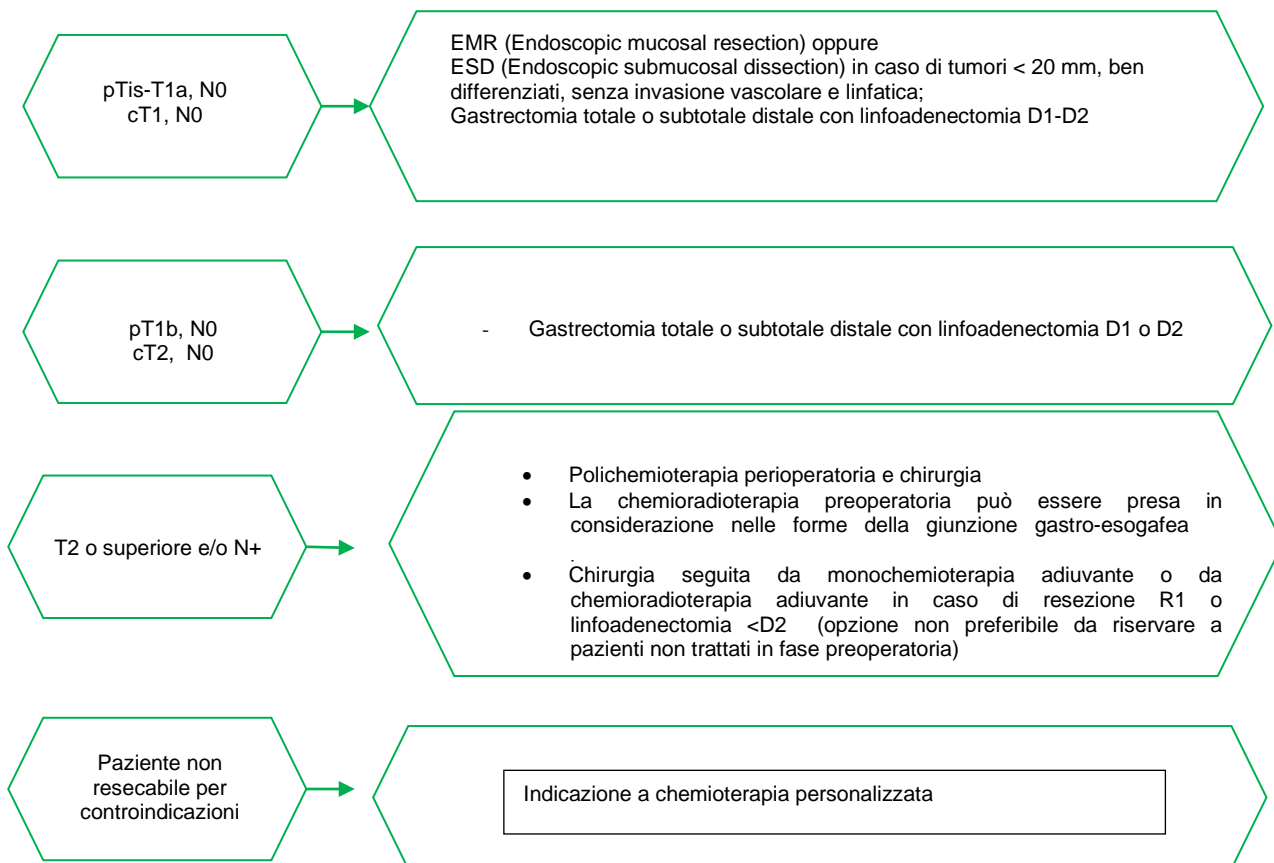
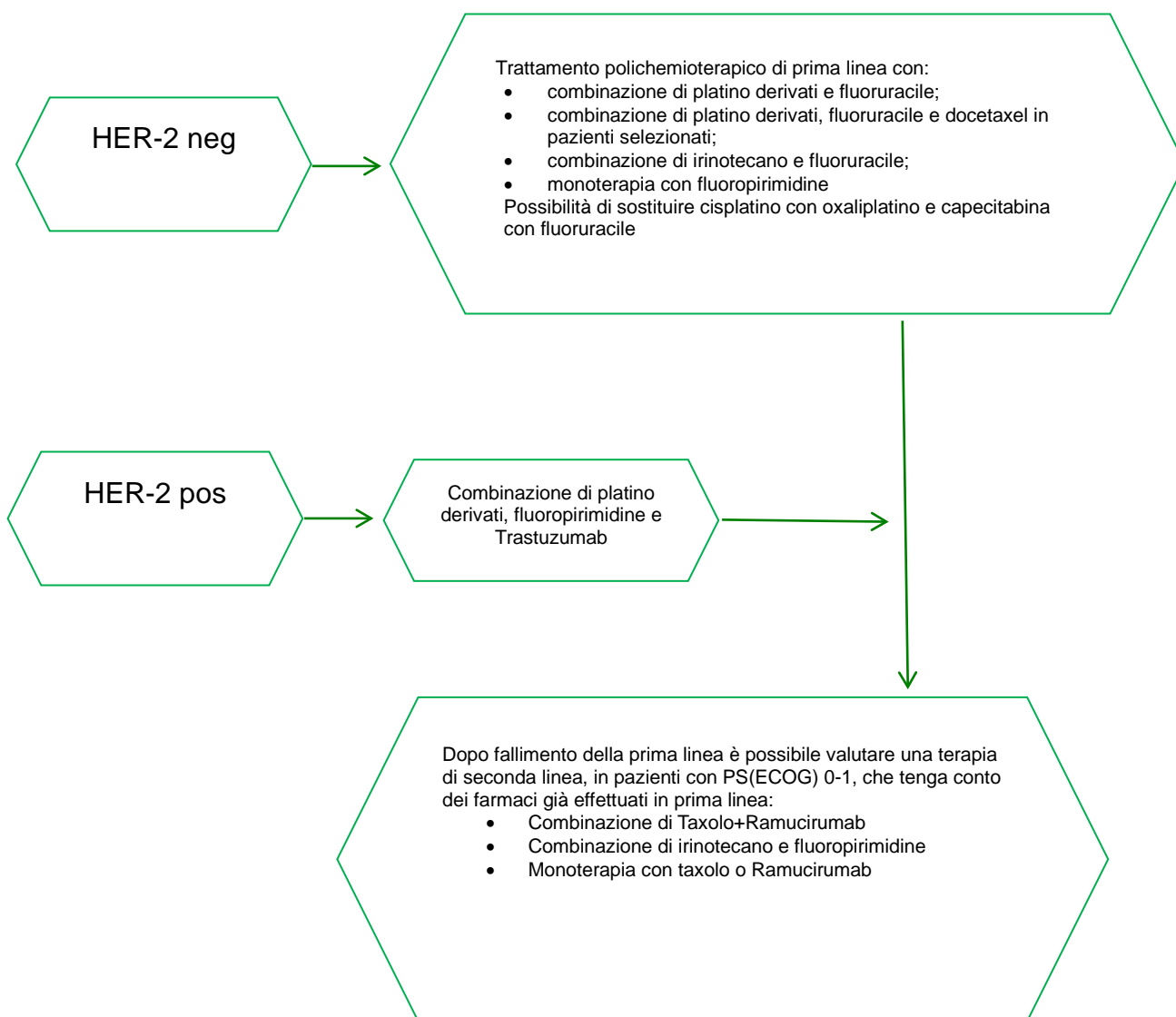


FIGURA 3
Trattamento malattia metastatica o recidiva



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 12700 nuovi casi di carcinoma gastrico per il 2018 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 ottavo posto come incidenza negli uomini (4% di tutti i tumori negli uomini) ed al nono posto nelle donne (3% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 6% 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 (circa -2,6%/anno e -2,8%/anno rispettivamente come variazione in incidenza e -2,4%/anno e -2,7% anno rispettivamente come variazione in mortalità). Esiste anche in Italia una notevole variazione geografica in incidenza. Si possono infatti distinguere aree ad incidenza più elevata (regioni centrali, incidenza 37 casi/100.000 negli uomini e 21 casi/100.000 nelle donne), incidenza intermedia (regioni settentrionali, incidenza 34 casi/100.000 negli uomini e 17 casi/100.000 nelle donne), e incidenza bassa (regioni meridionali, incidenza 24 casi/100.000 negli uomini e 13 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 2005-2009 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 32% (31% nei maschi e 34% nelle femmine) (3).

3. Prevenzione e sorveglianza

3.1 Aspetti correlati alla prevenzione

Helicobacter pylori 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 è un passo fondamentale per la prevenzione primaria del carcinoma gastrico, ma il rischio si riduce significativamente solo se l'eradicazione è effettuata prima dello sviluppo delle lesioni precancerose. Infatti, se sono presenti lesioni precancerose quali gastrite cronica atrofica estesa al corpo gastrico e metaplasia intestinale incompleta, il paziente entra in un programma di sorveglianza endoscopica e istologica ogni tre anni in assenza di familiarità o ogni 1-2 anni in presenza di familiarità positiva per cancro gastrico in un parente di I grado. Nel caso in cui sia presente di displasia su lesione non visibile all'endoscopia, la sorveglianza va effettuata ogni 6 mesi per la displasia di alto grado ed ogni 12 mesi per la displasia di basso grado. Se è presente displasia su lesione visibile, quest'ultima deve essere stadiata e resecata endoscopicamente con successiva sorveglianza annuale. Nella sorveglianza è raccomandato l'utilizzo di endoscopia potenziata con magnificazione e/o colorazione (4).

Una corretta refrigerazione degli alimenti e 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.

3.2 Come eradicare l'infezione da *Helicobacter Pylori*

Curare l'infezione da *H. pylori* non è facile in quanto non esistono schemi di trattamento efficaci nel 100% dei casi al primo tentativo. Esistono diversi schemi di trattamento che combinano un inibitore della pompa protonica (in genere esomeprazolo 40 mg b.i.d) e una combinazione di antibiotici (amoxicillina, claritromicina, levofloxacina, tinidazolo) capaci di diffondere e raggiungere concentrazioni elevate nel succo gastrico. La distribuzione dei ceppi batterici, la prevalenza di resistenza primaria agli antibiotici e il metabolismo epatico di farmaci utilizzati possono variare nelle differenti popolazioni tanto che è necessario individuare uno schema di trattamento più efficace in una determinata area geografica (5). Nella Tabella 1 sono riportati gli schemi di trattamento di prima linea consigliati nelle attuali Linee Guida Italiane (6). Come schema di secondo livello, sono consigliate una quadruplice terapia con il Pylera oppure una triplice terapia con inibitore della pompa protonica, levofloxacina e amoxicillina per 10-14 giorni.

Tabella 1. Terapie di prima linea consigliate nelle Linee Guida Italiane.

Schema di terapia	Modalità (die)	Durata (giorni)	Numero di compresse	Costo in Italia (euro)	Efficacia
Triplice terapia standard					
- IPP* + Clar 500 mg + Amox 1 g	b.i.d	14	84	42,84	<80%
- IPP* + Clar500 mg + Tin 500 mg	b.i.d	14	84	51,24	
Sequenziale					
IPP* + Amox 1g (x 5 gg) <i>seguita da</i>	b.i.d	10	50	23,2	>90%
IPP* + Clar 500 mg + Tin 500 mg (x 5 gg)					
Concomitante					
IPP* + Clar 500 mg + Amox 1 g + Tin 500 mg	b.i.d	10	80	44,60	>85%
IPP* + Clar 500 mg + Amox 1 g + Tin 500 mg	b.i.d	14	112	62,44	
Quadruple con bismuto (Pylera®)					
IPP** + 3 Pylera®	b.i.d + q.i.d	10	140	75,41	>90%

*IPP: esomeprazolo 40 mg; **IPP: omeprazolo 20 mg; Pylera: 140 mg/125 mg/125 mg per capsula di bismuto subcitrato potassio, metronidazolo e tetraciclina. Tabella modificata dalla referenza 1.

4. Inquadramento diagnostico

La diagnosi di carcinoma gastrico può essere effettuata su esame biotico da gastroscopia, su resezione endoscopica (EMR/ESD) o chirurgia (7).

Il referto dovrebbe essere redatto da un patologo con esperienza nel settore e la diagnosi istologica dovrebbe essere classificata secondo i criteri WHO (7,8).

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 (7).

Lo stadio deve essere assegnato secondo quanto descritto nella VIII edizione del manuale TNM (2016) redatto dalla American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8,9,10).

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 (9).

L'esame TC, con mezzo di contrasto somministrato per via endovenosa, deve sempre essere eseguito previa distensione (mediante polveri effervescenti o acqua) ed ipotonizzazione (preferibilmente mediante glucagone) delle pareti gastriche, al fine di una corretta valutazione del T. Tale metodica consente infatti di distinguere, con una buona accuratezza, i carcinomi $\leq T2$ dai carcinomi $\geq T3$. Essa dovrebbe inoltre prevedere uno spessore di strato sottile ($\leq 2\text{mm}$) ed un intervallo di ricostruzione tra gli strati $\leq 50\%$, oltre che adeguati valori di KpV (120-140 in accordo al peso del paziente) e mA (mA minimo ≥ 250) al fine di ottenere immagini di adeguata qualità diagnostica, anche su piani anatomici differenti dal piano assiale, per una corretta valutazione del T e dell'eventuale presenza di diffusione peritoneale.

La laparoscopia (con o senza lavaggio peritoneale) può essere utilizzata nei pazienti considerati potenzialmente reseccabili allo scopo di escludere malattia metastatica peritoneale (7, 11-13).

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 tecniche radiologiche convenzionali, ma può risultare falsamente negativo soprattutto in pazienti con istotipo diffuso. Esso inoltre presenta importanti limitazioni per la valutazione del T e dello status linfonodale, in relazione alla scarsa risoluzione anatomica delle immagini (7,11-13).

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 (14,15, 16).

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 notevole miglioramento tecnologico in endoscopia digestiva degli ultimi decenni ha consentito di migliorare la capacità di individuare e caratterizzare l'EGC e ulteriori sviluppi in tal senso sono attesi a breve termine (17,18). Inoltre, la resezione endoscopica della lesione neoplasica, con la EMR (Endoscopic Mucosal Resection) limitata alla mucosa o la ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) comprendente anche la sottomucosa, può evitare l'approccio chirurgico nei casi di EGC con ben definite caratteristiche a basso rischio di metastasi linfonodale (19). In questo setting, una meta-analisi di 9 studi ha dimostrato che la ESD (1.334 procedure) è nettamente superiore alla EMR (1.432 procedure) per il trattamento dell'EGC, con una percentuale di R0 pari al 91.9% e 43%, rispettivamente (OR: 8.54; 95% CI: 4.4-16.5) (20).

I criteri classici di reseccabilità endoscopica inizialmente proposti (EGC T1a, di diametro <2 cm, senza ulcera intra-lesionale, ben differenziato e in assenza invasione linfatica o vascolare) sono stati successivamente allargati (EGC T1a di diametro ≤3 cm, ben differenziato, con infiltrazione confinata in sm1 e in assenza invasione linfatica o vascolare) (21). Tuttavia, per quanto basso, il rischio di metastasi linfonodale in questi casi va sempre considerato. In una recente meta-analisi, è stato calcolato un rischio di metastasi linfonodale dopo trattamento con ESD pari allo 0.7% su 9.798 casi e allo 0.2% su 3.025 casi con criteri "allargati" e "classici", rispettivamente (22). Dati più recenti suggeriscono che la ESD può essere considerata anche negli EGC indifferenziati, purché ≤2 cm. Tuttavia, i dati disponibili sono ancora limitati e necessitano di conferme, soprattutto se si considera che l'indifferenziazione della neoplasia è un fattore di rischio indipendente di mancata radicalità e di recidiva (23-25).

Il trattamento endoscopico può essere considerato una valida alternativa a quello chirurgico. Una recente meta-analisi (26) di 14 studi con 5.112 pazienti con EGC trattati con ESD (2.402 casi) o con chirurgia (2.710 casi) ha dimostrato che l'approccio endoscopico comporta una significativa riduzione dei tempi di degenza e una minore incidenza di complicazioni post-procedura (OR: 0.39; 95% CI: 0.28-0.55), ma è gravato da un maggior rischio di recidiva (OR: 9.24; 95% CI: 5.9-14.4). Inoltre non si è osservata una differenza statisticamente significativa della OS (HR: 0.51; 95 CI: 0.26-1.00) e della EFS (HR:1.59; 95 CI: 0.66-9.81) tra i due approcci terapeutici. Tuttavia, nella meta-analisi sono stati inclusi solo studi retrospettivi o di "propensity-matched analysis" e tutti (tranne uno) erano effettuati in Asia, dove il training endoscopico in queste tecniche è sicuramente più avanzato e la carcinogenesi gastrica può differire da quella dei soggetti caucasici, rendendo così i dati non direttamente applicabili alle nostre popolazioni. Le tecniche di resezione endoscopica dell'EGC sono in progressiva diffusione anche in Europa, con risultati paragonabili ai dati asiatici (27). In particolare, i dati delle casistiche italiane non sembrano differire quelli asiatici in termini di efficacia e di incidenza di complicanze (28), anche in pazienti "fragili" come quelli con cirrosi epatica (29). Si tratta comunque di esperienze provenienti da centri di riferimento, non ancora ampiamente diffusi su tutto il nostro territorio nazionale.

Il trattamento endoscopico offre l'indubbio vantaggio di conservare lo stomaco con comprensibili risvolti sulla qualità di vita del paziente, ma il rischio maggiore di recidiva rispetto alla chirurgia rende necessario uno stretto follow-up endoscopico a lungo termine in questi pazienti.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con EGC T1a ben differenziato, con istotipo intestinale 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. (20-29)	Positiva forte

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 linfadenectomia;
- 4) la tipologia dell'approccio chirurgico (laparotomico vs laparoscopico).

Per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro la gastresezione subtotale distale viene considerata l'intervento di scelta (30, 31) 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 (32). 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 sotto-cardiali va sempre eseguito l'esame istologico al congelatore del margine di resezione esofageo.

Dopo gastresezione la ricostruzione gastro-digiunale su ansa esclusa alla Roux, anche se non ha rivelato differenze significative rispetto alla Billroth II, sia nella variante Polya che nella variante Hoffmeister-Finsterer, in termini di complicanze postoperatorie, ripresa dell'alimentazione, esofagite da reflusso, recupero ponderale e qualità di vita, sarebbe da preferire per il minor rischio di reflusso biliare e gastrite del moncone, in particolare nei pazienti più giovani e nelle forme superficiali. (33, 34).

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 (35).

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 (36).

In un recente studio randomizzato condotto in Giappone (37) 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 hanno dimostrato 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%, la splenectomia può essere effettuata anche se non è dimostrato che essa migliori la sopravvivenza (38).

Gli studi disponibili evidenziano come la splenectomia si associa ad una maggiore morbidità dell'intervento chirurgico senza fornire miglioramenti nella sopravvivenza e nell'intervallo libero da malattia (36-40) 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 (36, 37). 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 (39).

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. (36-40)	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 è da considerarsi 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 (41-43).

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 (44-45). 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 (46, 47). 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 (48).

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 (49). In particolare, in un recente studio clinico controllato condotto in Giappone (49) 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 (46, 47), 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 (11), nei tumori a basso rischio di metastasi linfonodali, prevedono la possibilità di linfadenectomie più limitate (50). 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 (11). 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 (11).

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 (51).

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. (46-48)	Positiva forte

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

La gastresezione 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 Laparoscopic Distal Gastrectomy (LDG) e Open Distal Gastrectomy (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 (52) condotto in Corea viene valutata la fattibilità della gastresezione subtotale laparoscopica assistita (LADG) rispetto alla gastresezione 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 LADG nei pazienti con EGC. Recentemente sono inoltre stati pubblicati i risultati a lungo termine del KLASS-01 che ne hanno confermato la sicurezza oncologica con tassi di sopravvivenza a 5 anni sovrapponibili tra la tecnica laparoscopica e laparotomica (rispettivamente del 94.2% vs 93.3%, $P = 0.64$ per la OS e 97.1% vs 97.2%, $P = 0.91$ per la DRS). (53). Pertanto in molti paesi orientali la gastresezione subtotale distale laparoscopica è diventata la procedura di scelta e recenti studi di coorte (54) 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 nelle localizzazioni del terzo superiore e nei tumori più avanzati. Analogamente allo studio condotto per gli stadi precoci, lo studio multicentrico randomizzato KLASS-02 condotto in Corea ha valutato la fattibilità della gastresezione subtotale laparoscopica (LDG) e della linfadenectomia D2 rispetto alla gastresezione laparotomica (ODG) in pazienti con adenocarcinoma gastrico localmente avanzato (cT2-4a e N0-1). Nello studio sono stati valutati 1050 pazienti (526 nel gruppo LDG e 524 nel gruppo ODG). La morbilità post-operatoria è risultata

significativamente inferiore nei pazienti sottoposti a LADG rispetto a quelli operati per via laparotomica (16.6% vs 24.1%, $P=0.003$), come anche l'utilizzo di analgesici nel post-operatorio e le giornate di degenza post-operatorie. Il numero di linfonodi medio asportato è risultato simile tra i due gruppi (LDG = 46.6 vs ODG = 47.4, $P=0.451$) come anche la mortalità post-operatoria entro i 90 giorni (LDG = 0.4% vs ODG = 0.6%, $P=0.682$) (55). Tali risultati erano già stati promossi da 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) (56). 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 (57, 58). Inoltre, da un'analisi (59) 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.

In un ulteriore trial Orientale, il COACT1001 trial, studio randomizzato multicentrico di fase II, viene analizzata la non-compliance della linfadenectomia addominale D2 sia mediante approccio open che laparoscopico negli AGC distali. Apparentemente non sembrano esserci differenze statisticamente significative tra approccio open e laparoscopico nella non-compliance linfonodale (47.0% e 43.2% rispettivamente; $P=0.648$); tuttavia nell'analisi di sottogruppo dei pazienti con stadio clinico III di malattia il tasso di non-compliance nel gruppo laparoscopico è significativamente maggiore rispetto al gruppo laparotomico (52.0% vs 25.0%, $P=0.043$), e questo avviene proprio nel gruppo di pazienti che maggiormente beneficerebbero di un'adeguata linfadenectomia (60).

I risultati del KLASS-02 non sono sicuramente applicabili alle realtà occidentali in quanto nello studio sono stati arruolati solo pazienti asiatici. Per questi motivi al momento l'approccio laparoscopico negli AGC nella pratica clinica in Occidente non è raccomandato.

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. Da questi studi orientali, infatti, KLASS-02 compreso, vengono esclusi tutti i pazienti sottoposti a terapie neoadiuvanti, e vengono inclusi solo pazienti con un coinvolgimento linfonodale clinico confinato alle prime 7 stazioni (cN1) e sono esclusi pazienti che presentano bulky nodes. 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) (58).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La resezione gastrica laparoscopica (LDG) può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica in alternativa alla gastresezione con tecnica aperta (ODG) per l'EGC del terzo inferiore dello stomaco, se effettuata da chirurghi che abbiano una comprovata esperienza con questa metodica. (54)	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 (61-62). 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 (61-62).

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 (62-64).

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. 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 linfoadenopatie dubbie in questa sede, da alcuni autori viene consigliata la surrenalectomia sinistra (63-64).

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 (63-64).

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 (65, 66). 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 (61, 62)	Positiva debole

6.1.d Linite plastica

Il quadro clinico di linite gastrica spesso pone lo specialista di fronte a non poche difficoltà diagnostiche e di scelta terapeutica. Il peculiare pattern di crescita tumorale porta spesso il paziente ad essere fortemente sintomatico alla diagnosi con disfagia severa e conseguente malnutrizione tale da compromettere chemioterapia. Di fatto in letteratura ci sono poche evidenze specifiche in materia. Ciò nasce sia da una problematica classificativa della linite plastica, spesso confusa con il generico istotipo diffuso o con la presenza di cellule ad anello con castone, sia dal fatto che spesso si presenta ad uno stadio così avanzato da precludere la terapia chirurgica radicale (67). Per la corretta stadiazione auspicabile è l'esecuzione della laparoscopia stadiativa ed eventuale posizionamento di digiunostomia a scopo nutrizionale. In attesa di evidenze specifiche in questo sottogruppo di pazienti, la terapia neoadiuvante sarebbe da preferire alla terapia adiuvante. La terapia neoadiuvante può essere di particolare valore nel migliorare il controllo locale e aumentare il tasso di gastrectomie potenzialmente curative(68)

6.1.e Malattia metastatica

Secondo la più recente letteratura, la chirurgia potrebbe avere un ruolo nel trattamento del cancro gastrico sia a scopo palliativo che radicale.

La chirurgia ad intento palliativo può essere presa in considerazione in presenza di sintomi come il sanguinamento o l'oclusione non trattabili con procedure endoscopiche per cui si debba ricorrere a gastrectomia evitando interventi chirurgici demolitivi o non sulle metastasi. Discusso è il ruolo della gastrectomia ad intento citoriduttivo in paziente asintomatico al fine di prevenire l'insorgenza di sintomi che possano ostacolare le terapie mediche o ridurre la qualità di vita. A tal proposito un recente trial orientale, il "REGATTA" trial, ha comparato la sopravvivenza globale e cancro-correlata in pazienti sottoposti a chirurgia resettiva sul solo primitivo gastrico e chemioterapia vs pazienti trattati con la sola chemioterapia (69). Tale studio retrospettivo non ha evidenziato differenze di sopravvivenza tra i due gruppi. Analizzando più attentamente questo studio emerge però come non vi sia stata un'analisi per tipo di metastasi, anche perché la stragrande maggioranza dei pazienti arruolati presentava metastasi peritoneali. Per quanto attiene alla sede di malattia e quindi al tipo di intervento chirurgico, una analisi di sottogruppo, sembrerebbe suggerire un vantaggio nel trattamento chirurgico e medico associato nei pazienti con localizzazione di malattia nello stomaco distale per cui la chirurgia citoriduttiva consisterebbe in una gastrectomia subtotale (69).

La chirurgia ad intento radicale (R0) può essere presa in considerazione in pazienti con cancro gastrico metastatico. Tuttavia, è necessario individuare i casi in cui la chirurgia sia tecnicamente fattibile e biologicamente vantaggiosa. A tale proposito, il gruppo giapponese di Yoshida ha recentemente identificato 4 categorie di adenocarcinoma gastrico metastatico (70):

1. La prima categoria comprende pazienti senza carcinosi peritoneale con metastasi tecnicamente resecabili quali metastasi ai linfonodi para-aortici nelle stazioni **16 a2 e 16 b1** o singola metastasi epatica < 5 cm tecnicamente asportabile o citologia peritoneale positiva. In questi pazienti una resezione R0 è tecnicamente fattibile ed oncologicamente plausibile soprattutto dopo una chemioterapia preoperatoria.

Dati importanti a supporto di questa indicazione sono disponibili soprattutto per i casi con metastasi ai linfonodi para-aortici nelle stazioni **16 a2 e 16 b1** (3). In una recente casistica giapponese, in casi in cui le metastasi ai linfonodi para-aortici venivano identificate alla stadiazione clinica, in assenza di malattia linfonodale estesa ("bulky") nel territorio della D2, la sopravvivenza raggiungeva il 64% dopo chemioterapia preoperatoria e chirurgia R0 su primitivo e linfonodi para-aortici (71).

Per quanto attiene alla indicazione chirurgica in caso di metastasi epatica, diversi studi hanno inoltre dimostrato un vantaggio nella resezione chirurgica rispetto alla sola chemioterapia in casi di singola ripetizione epatica sincrona, che non richieda un'epatectomia maggiore e che risulti stabile o in risposta dopo chemioterapia preoperatoria. Una recente metanalisi inoltre ha confermato inoltre una sopravvivenza a 5 anni del 27% in pazienti con 1 o più metastasi epatiche con una mediana di 21

- mesi (9-53.3 mesi), migliore in pazienti con singola metastasi se considerati separatamente (72).
2. La seconda categoria invece considera, in assenza di coinvolgimento peritoneale, la presenza di più di 2 lesioni epatiche oppure una lesione epatica singola di dimensioni > 5 cm o lesione vicina alla vena porta, oppure linfonodi paraortici delle stazioni 16a1 and 16b2 o linfonodi a distanza (mediastinici, sovraclavari o ascellari).
 3. La terza categoria comprende tutti i casi con carcinosi peritoneale senza metastasi in altre sedi.
 4. La quarta categoria include i casi con carcinosi peritoneale e contemporaneo coinvolgimento di altre sedi metastatiche.

I casi appartenenti alle categorie 2-4 sono considerati tecnicamente e/o oncologicamente non resecabili. L'eventuale chirurgia ad intento radicale (R0) sia sul primitivo che sulle sedi metastatiche è ipotizzabile solo in casi strettamente selezionati in cui vi sia stata una risposta eccezionale alla chemioterapia. In tali casi la chirurgia ad intento radicale prende il nome di "conversion surgery".

La presenza di carcinomatosi peritoneale (peritoneal carcinomatosis, 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 (73).

A partire dagli anni '90 sono state sviluppate alcune metodiche per il trattamento della PC con l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore e di eradicare gli impianti microscopici di cellule sul peritoneo. La chirurgia citoriduttiva e la chemioterapia ipertermica intraperitoneale (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, 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 (74-76).

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 PC da carcinoma gastrico e gli studi multicentrici condotti su un numero limitato di pazienti hanno fornito risultati contrastanti (76). 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 (77) 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 >=75 anni). I pazienti >=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 (78) 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.

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. (78)	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. (79), 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. (80) 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 (79, 80)	Positiva debole

6.3. Ruolo della Eco-endoscopia

Q8: L'Ecografia Endoscopica (Endoscopic ultrasound, 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+.

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 (AGC) o dopo chemioterapia neoadiuvante per valutare la risposta al trattamento. 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).

In una recente revisione Cochrane (81) 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 stadati 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 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 AGC, 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
Moderata	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). (81)	Positiva debole

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 della giunzione gastro-esofagea vadano inquadrati e trattati come tumori esofagei(82, 83). Altri autori li considerano, in quanto adenocarcinomi, più simili ai tumori dello stomaco (84), 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 (85).

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 (86). Questa classificazione è strettamente morfologica e viene ottenuta sulla base dei risultati dello studio radiologico, endoscopico ed anatomo-patologico del pezzo operatorio (87,88). 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 (89).

La recente revisione del TNM ottava edizione ha ripreso la classificazione di Siewert considerando le neoplasie Siewert I e Siewert II nel gruppo dei tumori esofagei e inserendo il gruppo delle neoplasie Siewert 3 nella categoria delle neoplasie dello stomaco (8).

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 (90,91). 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 (92, 93). 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 (90, 94-96). 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% (97, 98). 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 (99).

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-iatatale 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 (100-102). 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 (100, 102, 103) 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 (104, 105). Un altro studio randomizzato condotto in Giappone confrontando la toracotomia sn versus la resezione transiatatale 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 (99).

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 (106). 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 (106).

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 (89, 91).

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. (100-102)	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 cardiaco lo rendono molto simile ai carcinomi epidermoidi dell'esofago 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 perioperatoria verso la sola chirurgia. La prima è una revisione sistematica Cochrane del 2013 (107). 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. (107)

Una seconda revisione sistematica e meta-analisi del 2015 (108) 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 morbidità 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 (109) 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 adjuvante) e chirurgia vs chirurgia seguita da chemioterapia adjuvante, (3) chemioterapia peri-operatoria e chirurgia vs chirurgia da sola, (4) chemioterapia neoadiuvante e chirurgia vs chirurgia seguita da chemioterapia adjuvante. 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 (110, 111) confrontavano direttamente la chemioterapia neoadiuvante con la chirurgia da sola. Tre studi (112, 113, 114) appartenevano alla categoria 2 (peri-operatoria vs chemioterapia adiuvante) e gli altri due studi (65, 66) 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 morbilità (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 II-III, altrimenti deve essere trattato secondo le indicazioni per neoplasia esofagea) (107-109).	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 a gastrectomia, ha analizzato i tassi di morbilità 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 (115). Il confronto diretto tra CTRT e CT preoperatoria è stato riportato in due studi. Nel primo (116) 75 pazienti affetti da neoplasia dell'esofago distale e della giunzione sono stati randomizzati a ricevere CTRT che comprendeva CDDP e 5-FU (39 pazienti) o solo CT (36 pazienti). In assenza di una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza (mediana OS 32 vs 29 mesi $p=0.83$), è stata documentata 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 (117) 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 CTRT rispetto alla CT preoperatoria (mediana OS 30.8 vs 21.1 mesi rispettivamente). Il vantaggio della combinazione è stato dimostrato anche in termini di pRC (pCR : 2% vs 15.6% - $p=0.03$) ed una maggiore negatività di remissioni patologiche a livello linfonodale ($pN0$ 64% vs 38.8% - $p<0.001$).

Più recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi di studi randomizzati di confronto tra RTCT e CT neoadiuvanti in pazienti con tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea in stadio I-III (118). Lo studio ha evidenziato un vantaggio in OS a 3 e 5 anni a favore della RTCT (RR=0.78, 95%CI=0.62–0.98, P=0.03; RR=0.69, 95%CI=0.50–0.96, P=0.03, rispettivamente). Inoltre, la RTCT ha dimostrato di aumentare il tasso di resezioni R0 (RR=0.87, 95%CI=0.81–0.92, P<0.0001) ed il tasso di risposte patologiche complete (RR=0.16, 95%CI=0.09–0.28, P<0.00001). Nessuna differenza è stata riportata in termini di mortalità postoperatoria (RR=1.85, 95%CI=0.93–3.65, P=0.08), sebbene la RTCT sia associata a un più alto tasso di complicanze postoperatorie polmonari (RR=2.18, 95%CI=1.46–3.25, P=0.0001), cardiovascolari (RR=2.16, 95%CI=1.16–4.03, P=0.02) e deiscenze anatomiche (RR=2.14, 95%CI=1.06–4.29, P=0.03).

La qualità degli studi è stata valutata secondo il Cochrane Collaboration's risk of bias tool e giudicata bassa o moderata. La dimensione campionaria ridotta, la durata del follow up, i tipi istologici inclusi e la eterogeneità della distribuzione per stadio e sede di malattia, insieme ai diversi protocolli di RTCT e CT utilizzati, possono aver influenzato la qualità metodologica della meta-analisi ed i risultati. Inoltre, dobbiamo considerare ulteriori potenziali limiti dello studio, come la difficoltà nell'escludere eventuali bias di pubblicazione, l'assenza dell'utilizzo del regime FLOT in tutti gli studi per il braccio di CT, la somministrazione del trattamento CT solo come terapia neoadiuvante (e non peri-operatoria).

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 (115-118)	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 (107), 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%(65). 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(66).

Recentemente è stata pubblicato uno studio (119) 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 più 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 è da considerarsi standard.

Il gruppo tedesco AIO ha recentemente pubblicato i risultati dello studio randomizzato di fase 3 FLOT4 (120). FLOT4 è uno studio prospettico, open-label, controllato, randomizzato di fase 2/3 che ha confrontato una strategia perioperatoria con regime ECF/ECX (somministrato per 3 cicli prima e 3 cicli dopo la chirurgia) con una strategia perioperatoria con regime FLOT (somministrato per 4 cicli prima e 4 cicli dopo la chirurgia). Lo studio ha arruolato 716 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco e della giunzione esofago-gastrica (Siewert I-III), resecabile, in stadio clinico cT2 o superiore e/o cN+ allo staging con endoscopia, ecoendoscopia e TC torace-addome completo con mdc (o RM) (la laparoscopia di staging era raccomandata ma non mandatoria per il protocollo). Obiettivo primario dello studio era la valutazione del tasso di risposte patologiche complete (per la fase 2) e della OS (per la fase 3).

Gli autori hanno riportato un vantaggio in OS a favore del regime FLOT (HR=0.77; 95%CI 0.63-0.94; P=0.012): la sopravvivenza mediana è risultata di 50 vs 35 mesi, mentre la sopravvivenza stimata a 2, 3 e 5 anni è rispettivamente del 59% (95%CI 53-64), 48% (43-54) e 36% (30-42) nel braccio ECF/ECX rispetto a 68% (63-73), 57% (52-62) e 45% (38-51) nel braccio FLOT. Il vantaggio del regime FLOT si è mantenuto all'analisi di sottogruppo per i diversi fattori inclusi (età, performance status, sede della neoplasia, stadio T e N, istologia e presenza di esofago di Barrett). Il regime FLOT ha inoltre dimostrato un vantaggio in DFS (HR=0.75; 95%CI 0.62-0.91; p=0.0036; mediana 30 vs 18 mesi).

Per quanto concerne il tasso di risposte patologiche, FLOT è stato associato ad un maggior tasso di lesioni in stadio ypT1 (25% vs 15%; P=0.0008) e ad un maggior tasso di lesioni in stadio ypN0 (49% vs 41%; P=0.025). Nel braccio sperimentale sono state inoltre registrate un maggior numero di resezioni R0 (85% vs 78%; P=0.0162).

In termini di safety, il tasso di eventi avversi seri è risultato simile nei due bracci (27%), così come il tasso di morti tossiche (<1%). Il tasso di complicanze postoperatorie è risultato anch'esso sovrapponibile nei due bracci (50% vs 51%).

È opportuno attendere un maggior numero di eventi per l'endpoint primario per avere una stima più corretta dell'impatto del trattamento con FLOT: al momento della pubblicazione, si erano registrati il 56% dei decessi nel braccio di controllo e il 47% nel braccio sperimentale. Tuttavia, la coerenza dei risultati del braccio di controllo dello studio FLOT4 con i precedenti studi MAGIC e FNCLCC-FFCD dimostra che uno schema a tre farmaci con docetaxel è la scelta preferibile per i pazienti con malattia localmente avanzata in buone condizioni generali. Tale conclusione è anche supportata anche da una recente network meta-analisi che ha confrontato l'efficacia dei diversi regimi disponibili per il trattamento del carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (chirurgia, CT adiuvante o neoadiuvante, CT perioperatoria) (121). In termini di OS, la CT perioperatoria con taxani è risultata la strategia terapeutica più efficace rispetto alla sola chirurgia (HR=0.58, 95%CrI=0.38-0.91): a tale proposito, si deve considerare che in larga parte i dati a sostegno della CT perioperatoria con taxani erano estrapolati dallo studio FLOT4. La CT perioperatoria con taxani è risultata superiore alla CT adiuvante (HR=0.62, 95%CrI=0.42-0.93) e si associa a un beneficio clinicamente rilevante (sebbene non statisticamente significativo) rispetto alla CT neoadiuvante (HR=0.59, 95%CrI=0.36-1.02). Rispetto alla CT perioperatoria con taxani, l'aggiunta di un trattamento adiuvante RTCT (HR=1.00, 95%CrI=0.62-1.54) non si traduce in un vantaggio in OS. In questa meta-analisi, nessun vantaggio significativo rispetto alla sola chirurgia è stato riportato per la CT neoadiuvante (HR=1.00, 95%CrI=0.67-1.47) e la CT adiuvante (HR=0.97, 95%CrI=0.63-1.56).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La chemioterapia peri-operatoria dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nel trattamento del carcinoma gastrico uT3/N+ (107, 120,121)	Positiva forte

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 recente network meta-analisi ha confrontato l'efficacia dei diversi regimi disponibili per il trattamento del carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (chirurgia, CT adiuvante o neoadiuvante, CT perioperatoria) (121). Sono stati inclusi 14 studi e 7 diverse strategie di trattamento. In termini di OS, sono stati analizzati 9 confronti diretti per un totale di 4187 pazienti. La CT perioperatoria con taxani è risultata la strategia terapeutica più efficace rispetto alla sola chirurgia (HR=0.58, 95%CrI=0.38-0.91): a tale proposito, si deve considerare che in larga parte i dati a sostegno della CT perioperatoria con taxani erano estrapolati dallo studio FLOT4. La CT perioperatoria con taxani è risultata superiore alla CT adiuvante (HR=0.62, 95%CrI=0.42-0.93) e si associa a un beneficio clinicamente rilevante (sebbene non statisticamente significativo) rispetto alla CT neoadiuvante (HR=0.59, 95%CrI=0.36-1.02). Rispetto alla CT perioperatoria con taxani, l'aggiunta di un trattamento adiuvante RTCT (HR=1.00, 95%CrI=0.62-1.54) non si traduce in un vantaggio in OS. In questa meta-analisi, nessun vantaggio significativo rispetto alla sola chirurgia è stato riportato per la CT neoadiuvante (HR=1.00, 95%CrI=0.67-1.47) e la CT adiuvante (HR=0.97, 95%CrI=0.63-1.56). La meta-analisi ha alcuni limiti, in particolare legati al tipo di metodologia impiegata e alla presenza di un numero limitato di studi per specifici nodi, con un impatto sulla potenza statistica per i confronti indiretti. Ad oggi non sono noti studi randomizzati che confrontano una CT perioperatoria verso post-operatoria.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La polichemioterapia peri-operatoria può essere presa in considerazione nel trattamento del carcinoma gastrico cT3/N+ rispetto alla chemioterapia post-operatoria. (121)	Positiva debole

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 (122) 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 (108). 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 esclusiva non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nel trattamento del carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea resecabile. (122)	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 (122). 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 (123-125). Non è al momento disponibile un confronto diretto tra radioterapia preoperatoria e chemioterapia perioperatoria. Il trial randomizzato TOPGEAR, attualmente in corso, parte dall'assunto dell'utilità della chemioterapia perioperatoria 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 (126).

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 al di fuori dei trial clinici. (122-125)	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 (127) 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

Il 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) (128). Il rischio di recidiva locale del 3% appare piuttosto basso. Complessivamente lo studio presenta bias di popolazione e di informazione.

Il ruolo di alcuni fattori prognostici in grado di selezionare e, quindi guidare la strategia terapeutica nella malattia localizzata e resecabile, e' ad oggi oggetto di interesse. Merita menzione a tale riguardo la valutazione dell'instabilità microsatelliti (MSI). Tale fattore e' associato negli stadi II del colon ad una migliore prognosi e scarso beneficio della terapia adiuvante con fluoropirimidine. Risultati simili sono stati ottenuti da studi traslazionali post-hoc di due importanti studi di perioperatoria (129) e terapia adiuvante (130). I pazienti affetti da carcinoma gastrico MSI-H non ricevono alcun vantaggio sia dalla chemioterapia adiuvante che dalla terapia perioperatoria, avendo comunque una prognosi piu' favorevole rispetto ai pazienti con carcinoma gastrico MSI-low/stable. La bassa prevalenza (7-8%) di questi tumori porta pero', ad una limitato potere statistico di questi risultati. Pertanto e' stata condotta una metanalisi di dati individuali in cui sono stati analizzati i pazienti inclusi in quattro studi di terapia adiuvante e perioperatoria: MAGIC, CLASSIC, ITACA-S e ARTIST. I cui risultati definitivi presentati all' ASCO GI 2019 saranno a breve pubblicati.

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 (127)	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 (127). 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 (131). 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).

Sulla base di questi dati l'approccio chemioterapico adiuvante è attualmente lo standard 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 (132). 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 anche da uno studio su

popolazioni orientale, in Corea del Sud (133). 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.

L'aggiunta del docetaxel ad una fluorpirimidina orale (S-1) rispetto al solo S-1 è stato analizzato mediante uno studio randomizzato giapponese, che ha documentato come la combinazione sia superiore alla monoterapia in termini di *relapse free survival* a 3 anni (HR 0.63). Lo studio presenta importanti limitazioni tra cui l'assenza dei dati su OS, breve follow up, ed infine l'interruzione precoce con un ridotto numero di pazienti (134).

Recentemente è stata pubblicata una network metanalisi condotta da autori olandesi, il cui obiettivo è stato di comparare le differenti strategie neoadiuvanti, periperatorie ed adiuvante (denominata NMA-1) e di confrontare nell'ambito delle terapie adiuvanti quale fosse la migliore chemioterapia dopo resezione curativa (denominata NMA-2). Dai risultati emerge che nell'analisi NMA-1 un regime di periperatoria con taxani sia ad oggi la migliore terapia, e nell'ambito dell'analisi NMA-2 una doppietta con fluoropirimide ed oxaliplatino sia lo schema più promettente dopo resezione radicale(121). Da sottolineare che ad oggi l'utilizzo di oxaliplatino nella popolazione occidentale deve essere ancora confermata da studi clinici.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente la polichemioterapia adiuvante comprendente fluoropirimidina e oxaliplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (132-134)	Positiva debole

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 (135). 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 (136). 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 CRT.

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 (137). 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 (= 40) (138). 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
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o con R1 un trattamento radiochemioterapico adiuvante <i>dovrebbe</i> essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nei pazienti non sottoposti a trattamenti preoperatori(135-138)	Positiva forte

Q19: Nei pazienti con carcinoma gastrico pN+, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata una radiochemioterapia 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 (139 - 141). 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%; $p < 0.086$). Tali risultati sono stati riconfermati anche ad una recente analisi nel sottogruppo IB (secondo AJCC 2002) (142). 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+ ($p = 0.009$) (143). 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: l'interim analysis presentata al recente ASCO non ha riportato al momento un beneficio nella riduzione del rischio di recidiva dall'aggiunta della radioterapia alla polichemioterapia con S1 e oxaliplatino(HR 0.910, $P = 0.667$).

A questo dato si aggiungono quelli delle 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 (144, 122).

In una successiva meta-analisi è stato, invece, focalizzato il confronto fra chemioradioterapia e chemioterapia in pazienti sottoposti a chirurgia R0 con linfadenectomia $\geq D1$ (145). 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
Bassa	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+. (122, 144, 145)	Positiva debole

Q20: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente dopo chemioterapia preoperatoria, è raccomandata una radiochemioterapia 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.(146)

Questo studio ha dato spunto all'analisi alcuni aspetti prettamente gestionali come la qualità della chirurgia valutata in termini di resezione linfonodale e l'impatto del volume di resezioni eseguite per anno dai centri partecipanti. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto viene confermato come l'alto volume di chirurgia (≥ 21 /anno) è associata ad una migliore OS e DFS (147-148).

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 (146)	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 comprese la recidiva sintomatica, il grado di differenziazione della neoplasia, lo stadio iniziale, il minore intervallo libero da malattia e la recidiva in sedi multiple (149). 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) (149). Un altro studio retrospettivo di piccole dimensioni sul follow-up ottimale ha riscontrato diversi pattern di recidiva nei pazienti sintomatici e asintomatici (150). 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 (151). 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 (152).

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 (153). 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 (151-153)	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 (151-155). 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 (151-155)	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 subtotala la possibilità di recidiva sul moncone gastrico è piuttosto rara (<10%), pertanto il ruolo dell'endoscopia di sorveglianza è molto limitato (151-155). Tuttavia, i pazienti sottoposti a gastrectomia subtotala presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare una neoplasia de novo a livello dello stomaco residuo. In questi pazienti, l'endoscopia riveste un ruolo chiave nell'identificare precocemente tali lesioni con indubbi benefici in termini di sopravvivenza (154-155). Sebbene non vi siano dati consistenti, viene suggerito un controllo endoscopico annuale per 5 anni (154-155). 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 <i>può</i> essere effettuata una EGDS entro i primi 2 anni. (151-155)	Positiva debole

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 (153). 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
Bassa	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 (153)	Positiva forte

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 (149-158). 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 con dosaggio vitamina D e vitamina B12
 - Biomarcatori tumorali (CEA e CA 19.9)
 - 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 con dosaggio vitamina D e vitamina B12
 - Biomarcatori tumorali (CEA e CA 19.9)
 - 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
Bassa	Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico <i>potrebbe</i> essere raccomandato un follow-up non intenso (152-153)	Positiva forte

TABELLA RIASSUNTIVA DELLE RACCOMANDAZIONI PER IL FOLLOW-UP

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione
Esame clinico	Visita clinica, incluso il peso, ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (151-155)	Bassa	Positiva forte
Esami ematochimici con dosaggio vit.D e vit. B12 e biomarcatori (CEA e CA 19.9)	Ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 5 anni (156-158)	Bassa	Positiva debole
TC torace +addome	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva (151-155)	Bassa	Positiva forte
EGDS	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 (151-155)	*opinione del panel	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia, sarcopenia, dumping syndrome) (151-155)	Molto Bassa	Positiva forte
Interruzione del follow-up	Interruzione del follow-up specialistico dopo 5 anni	Molto Bassa	Positiva forte
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami non hanno un sufficiente livello di raccomandazione (151-155)	Bassa	Positiva forte

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) (159). 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 (160).

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 (159, 160)	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 (159).

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 (159)	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 (159). 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) (159). 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 ematologia è tuttavia risultata significativamente peggiore nella combinazione a tre farmaci con il 29% di neutropenie febbrili (161). 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) (162).

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 (163).

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 (161 - 163).	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) (164). 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) (165). 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) (166).

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. (164-166)	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) (164). 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) (167). 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,) (168). 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 (164, 167, 168).	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 (169,170).

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) (159).

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 (171).

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 (169-171)	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. (172). 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 (172)	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 (173). 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%) (174). 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. (173, 174)	Negativa forte

Q35: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico è raccomandabile un trattamento di prima linea con farmaci anti-angiogenetici?

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 (175): 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; $P = .1002$) (175). 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); $P = 0.5567$) (176). Il ruolo del Ramucirumab nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea localmente avanzato o metastatico HER2 negativo è stato valutato nello studio di fase III RAINFALL (177). In questo trial multicentrico internazionale, 645 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Ramucirumab o placebo più fluoropirimidine (capecitabina o 5-fluorouracile) e cisplatino. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla PFS valutata dagli investigatori. Nonostante una differenza statisticamente significativa in PFS a favore del gruppo Ramucirumab (5,7 vs 5,4 mesi; HR 0,75; 95% CI, 0,61-0,94; $P = 0,0106$), una sensitivity analysis basata sulla revisione centralizzata indipendente delle immagini radiologiche non ha successivamente confermato tale vantaggio (HR 0,96; 95% CI 0,77-1,20; $P = 0,74$). Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza in OS tra i 2 gruppi di pazienti (HR 0,96; 95% CI 0,80-1,16; $P = 0,676$).

Alla luce di questi tre studi, non esiste attualmente indicazione all'impiego di farmaci anti-VEGF come il bevacizumab o il ramucirumab 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 antiangiogenetici non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. (175-177)	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 (178) di confronto tra terapia di seconda linea (irinotecan, docetaxel, ramucirumab, everolimus) versus la miglior terapia di supporto (BSC, best supportive care)(179-183). Dei pazienti arruolati, 908 pazienti sono stati trattati con chemioterapia ($n=231$) o terapia biologica ($n=677$). Quattro (178-182) 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%) (182). 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) (178-180). 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) (181). Dei 3 studi oggetto della meta-analisi, solo lo studio di Ford (179) 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 (181). Lo studio di Kang et al. è stato condotto su una popolazione coreana (indirectness) (180). 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(178). 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 o in corso/entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, un trattamento di seconda linea può essere preso in considerazione come opzione terapeutica rispetto alla sola terapia di supporto (178-182)	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 (184). 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 ≥ 10 punti (su una scala di 100 punti) rispetto al basale e il TtD del performance status è stato definito come un peggioramento ≥ 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 ≥ 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 (185).

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 (186). 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 o in corso/entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, il trattamento con una combinazione di chemioterapia e terapia antiangiogenetica (ramucirumab e paclitaxel) dovrebbe essere preso in considerazione come terapia di prima intenzione (184)	Positiva forte

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

Lo studio di Fuchs et al. (182) 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 o in corso/entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, il trattamento con ramucirumab in monoterapia può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (182)	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 (187), 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 ≥ 70 anni (anziani). L'obiettivo dello studio era quello di valutare morbidità e mortalità post-operatoria e sopravvivenza nei due gruppi di pazienti. La morbidità 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 (188). 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 linfadenectomia allargata (D2) in pazienti anziani e con comorbidità (189). La percentuale di morbidità post-operatoria è risultata del 30,4%. Le complicanze sono state registrate più frequentemente tra i pazienti anziano con comorbidità. Sebbene la morbidità globale dopo linfadenectomia D2 e D1 sia stata simile (rispettivamente, 29,9% e 33,2%), essa aumentava nei pazienti anziani con comorbidità sottoposti a linfadenectomia D2 (39,6%). La linfadenectomia D2 ha permesso di migliorare la sopravvivenza globale e cancro-specifica a 5 anni (rispettivamente, 48,0% vs 37,6% della linfadenectomia D1, $p < 0.001$; 72,6% vs 58,1% della linfadenectomia D1, $p < 0.001$). La linfadenectomia 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 linfadenectomia D1, $p = 0.008$; 47,5% vs 30,6% in caso di linfadenectomia 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, in particolare se presenti comorbidità, l'intervento di gastrectomia associata a una linfadenectomia D1 può essere preso in considerazione come opzione terapeutica, con un adeguato controllo delle complicanze post-intervento. (187-189)	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. 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).

Più recentemente Al-Batran et al. hanno dimostrato la superiorità di un trattamento perioperatorio con regime FLOT rispetto a ECF/ECX (120). L'età mediana dei pazienti inclusi nel braccio sperimentale è di 62 anni, con un range interquartile di 54-69 anni. La percentuale di pazienti con età maggiore o uguale a 70 anni è del 24%. All'analisi di sottogruppo il beneficio di FLOT in termini di OS rispetto a ECF/ECX appare sovrapponibile nelle diverse classi di età esplorate (<60 anni, 60-69 anni, ≥ 70 anni), con un test di interazione non significativo ($P=0.9402$). Come già osservato nello studio MAGIC, la percentuale di pazienti

che completano tutto il trattamento perioperatorio pianificato con FLOT è stata del 46%, mentre appare nettamente più alta la percentuale in grado di completare il trattamento preoperatorio (90%).

Al momento, non disponiamo di studi randomizzati dedicati che valutino l'impiego della chemioterapia neoadiuvante/perioperatoria nei pazienti anziani. I dati disponibili sulla popolazione anziana sono limitati alla valutazione per sottogruppo dello studio MAGIC e dello studio FLOT4. Tuttavia, nessuno dei due studi era disegnato con l'obiettivo di rispondere al quesito di una possibile differenza tra i diversi gruppi di età. Deve essere inoltre sottolineato che anche i pazienti anziani arruolati presentavano un'adeguata funzione d'organo in assenza di comorbidità importanti. Resta perciò da definire il regime di chemioterapia ottimale in pazienti anziani con malattia localmente avanzata, sebbene i dati dello studio FLOT4 rassicurino sulla sicurezza di una tripletta contenente docetaxel in pazienti ultrasettantenni adeguatamente selezionati.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastro-esofagea o dello stomaco la chemioterapia perioperatoria o neoadiuvante può essere presa in considerazione come opzione terapeutica con un attento monitoraggio delle tossicità (65, 120)	Positiva debole

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

Nella meta-analisi di Chang e Colleghi (190) 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) (191). 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. (190, 191)	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 (192). 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 (193). 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 (192, 193)	Positiva debole

Q43: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea 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) (194-195). 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 mancano studi dedicati per il quesito specifico nella popolazione anziana e perciò le conclusioni si basano 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, inoltre, non era preordinata e, pertanto, anche la misura del campione dei pazienti anziani non era stata predefinita. Pur con tali limiti, il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) riportato nello studio AIO, unito alle evidenze nella popolazione globale dello studio REAL2 ed ai dati della metanalisi di confronto tra oxaliplatino e cisplatino (che confermano per oxaliplatino un migliore profilo di tollerabilità e un potenziale significativo, seppur limitato, impatto sull'outcome) 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
Molto Bassa	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 (194-195)	Positiva debole

Q44: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea 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 (168). 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 ≥ 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) (168). Gli Autori hanno documentato un effetto positivo sulla sopravvivenza globale a favore dell'impiego della capecitabina nel sottogruppo di pazienti di età ≥ 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 (168)	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 (194). 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). Una analisi dei risultati di qualità della vita condotta su 123 pazienti con questionari valutabili non ha dimostrato differenze tra FLOT e FLO, in particolare non sono state riportate differenze riguardo il tempo al deterioramento definitivo dello stato di salute globale rispetto al basale (195).

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. (194-195)	Negativa debole

Q46: Nei pazienti anziani con carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea 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 gastro-esofagea 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 (184, 186). 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 ≥ 2 (HR = 0,798, p=0.0941). Dei 665 pazienti, 234 avevano una età ≥ 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%; ≥ 65 anni 49% vs 24%).(186)

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 può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea con ramucirumab e paclitaxel in pazienti in buone condizioni generali. (184,186)	Positiva debole

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 (182). 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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. (182)	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 (196-197). Il livello di espressione con immunisto chimica 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 (198).

Lo studio multi-coorte di fase Ib KEYNOTE-012 (199) 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 $\geq 1\%$ 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 (KEYNOTE-028) 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%, con una durata mediana della risposta di 15 mesi (range 6-26 mesi) (200).

Lo studio KEYNOTE-059 è uno studio di fase II multi-coorte in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea metastatico o recidivato. Le 3 coorti prevedevano il trattamento con

pembrolizumab + 5-fluorouracile/cisplatino in pazienti naïve, la monoterapia con pembrolizumab in pazienti pretrattati, la monoterapia con pembrolizumab in pazienti naïve con PDL-1 >1 sec CPS score. Nella coorte di 259 pazienti con carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea precedentemente trattato, il tasso globale di risposte obiettive a Pembrolizumab in monoterapia è stato dell'11,6% (2,3% risposte complete). Nei pazienti con tumori PD-L1 positivi (espressione in $\geq 1\%$ di tumore o cellule stromali), il tasso di risposte obiettive è stato del 15,5%, con il 13,5% di risposte parziali e il 2% di risposte complete. Al contrario, il tasso di risposta obiettiva nei pazienti con tumori PD-L1 negativi è stato solo del 6,4%, con il 2,8% con una risposta completa. Nelle altre 2 coorti sono stati arruolati rispettivamente 25 e 31 pazienti con tassi di risposta del 60% e 25,8% e mediane di durata di risposta di 4,6 mesi e 2,1 mesi. (201-202)

Nello studio KEYNOTE-061, 592 pazienti con carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea avanzato, in progressione ad una chemioterapia di combinazione contenente platino e fluoropirimidina sono stati randomizzati a ricevere Pembrolizumab (200 mg ogni tre settimane per un massimo di due anni) o paclitaxel in monoterapia (80 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni). (203). L'arruolamento inizialmente esteso a tutti i pazienti indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1, è stato successivamente ristretto a quelli con un CPS per PD-L1 ≥ 1 dopo che un'analisi ad interim aveva suggerito risultati inferiori con pembrolizumab nei pazienti con un CPS <1. Limitando l'analisi ai 395 pazienti con un CPS ≥ 1 , il pembrolizumab non ha prolungato significativamente la sopravvivenza globale (mediana 9,1 vs 8,3 mesi, HR 0,82, CI 95% 0,66-1,03) e i tassi di risposta obiettiva sono stati simili (16% vs 14%) nei 2 bracci di trattamento. Tuttavia, il profilo degli eventi avversi è stato migliore con pembrolizumab (eventi avversi correlati al trattamento di grado da 3 a 5 nel 14% vs 35%). In un'analisi post hoc, l'efficacia del trattamento con pembrolizumab è stata maggiore nei pazienti con un CPS PD-L1 di 10 o superiore e nei pazienti con tumori MSI-H indipendentemente dal CPS.

All'ultimo ASCO meeting sono stati presentati i primi risultati dello studio KEYNOTE-062 (204). Questo studio di fase III di trattamento di prima linea per la malattia avanzata, ha randomizzato 763 pazienti con carcinoma gastrico o gastroesofageo ad uno di questi tre bracci di trattamento: pembrolizumab a 200 mg ogni 3 settimane per un massimo di 2 anni, pembrolizumab più chemioterapia (cisplatino e fluorouracile o capecitabina) o placebo più chemioterapia. Tutti i pazienti avevano CPS PD-L1 ≥ 1 e il 37% aveva un punteggio ≥ 10 . Lo studio aveva un complesso disegno statistico di tipo gerarchico e prevedeva dapprima un confronto di non-inferiorità tra pembrolizumab +/- chemioterapia e solo chemioterapia nelle coorti di pazienti CPS ≥ 1 e CPS ≥ 10 . In sintesi, rispetto alla chemioterapia, il pembrolizumab single-agent si è dimostrato non inferiore nella popolazione intent-to-treat e ha prodotto il maggior beneficio di sopravvivenza nel gruppo CPS ≥ 10 . Specificatamente, in questo sottogruppo di pazienti ad elevata espressione di PD-L1, la sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 39% vs 22% per la chemioterapia standard e la sopravvivenza mediana di 17,4 mesi contro 10,8 mesi. Tuttavia, a causa del disegno gerarchico dello studio, questo sottogruppo non è stato analizzato per ai fini della significatività statistica.

Avelumab è un anticorpo umanizzato anti-PD-L1 la cui efficacia è stata valutata in pazienti pretrattati in terza linea nello studio Javelin 300 (205). In totale 371 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento standard a scelta del clinico (irinotecan o paclitaxel) vs avelumab. Lo studio non ha confermato alcun beneficio nel gruppo sottoposto ad immunoterapia rispetto a quello trattato con chemioterapia standard né in termini di sopravvivenza mediana (4.6 vs 5.0 mesi; HR 1.1 95% CI 0.9-1; p = 0.81) e neppure valutato il tempo alla progressione (1,4 vs 2.7 mesi; HR=1.73, 95% CI 1.4-2.2, p > 0.99) o il tasso di risposte obiettive (2.2% versus 4.3%). È tuttora in corso lo studio Javelin 100 per valutare l'impiego di avelumab nel setting di mantenimento dopo una prima linea di trattamento per la malattia avanzata (206).

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 (207). 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 (208). 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 della coorte di pazienti con carcinoma gastrico (n=160) hanno dimostrato un tasso di risposte obiettive del 12% per la monoterapia, 24% e 8% per i due bracci di associazione (209). La percentuale di eventi avversi di grado 3 e 4 è stata di 17%, 47% e 27% dei pazienti, rispettivamente.

I risultati si riferiscono a studi preliminari, 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 gastroesofagea 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. 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 (210). 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 (211) 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 (212). Fra tutte le patologie oncologiche il tumore dello stomaco è il secondo, dopo il pancreas, per prevalenza di malnutrizione (213). 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 (214). 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 (215). 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 (216). L'intervento nutrizionale prevede alla diagnosi lo screening del rischio di malnutrizione con strumenti validati (217), 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 essere 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 (218). 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 (219).

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 (220). In pazienti sottoposti a chirurgia un prognostic nutrition index ≤ 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 (221-222). Nello studio prospettico di Klute et al, (223) 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 8,5mesi 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 (220-222)	Positiva forte

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

Nella metanalisi di Xia Yan et al (224), 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 (224)	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 (225). Nello studio randomizzato di Gavazzi et al (226) 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 (225-226)	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. (227) 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=43. Risultati simili sono stati dimostrati anche in un RCT con 341 pazienti con tumore solido ed età >70 anni (228)

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 (227-228)	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) (229). In 347 pazienti con tumore gastrico localmente avanzato, sottoposti a chemioterapia e analizzati retrospettivamente da Qiu M et al il supporto nutrizionale ha migliorato lo stato nutrizionale nel 30% dei pazienti malnutriti ed in questo gruppo di pazienti ha migliorato anche la sopravvivenza (230). 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 (229-230).	Positiva debole

12. 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
Molto Bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"	<p>Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE. Fare riferimento all' Allegato 1 per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione

13. 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. Anderson LA, Tavilla A, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers: results from EUROCARE-5 *Eur J Cancer* 2015; 51(15): 2144-2157.
3. I numeri del cancro in Italia. AIOM-AIRTUM 2018.
4. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019 Apr;51(4):365-388.
5. De Francesco V, Bellesia A, Ridola L, Manta R, Zullo A. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(4):373-379.
6. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis*. 2015 Nov;47(11):903-12.
7. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2016; 27 suppl 5: v38-v49.
8. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition (UICC). 2016.
9. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1122-1134.
10. In H, Solsky I, Palis B et al. Validation of the 8th edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the national cancer database. *Ann Surg Oncol* 2017; Nov 24(12):3683-3691.
11. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101-112.
12. Amin MB, Edge SB, Greene F et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY.: Springer, 2017.
13. Leake PA, Cardoso R, Seevaratman R et al. A systematic review of the accuracy and indication for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15(suppl1): S38-47.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
15. 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.
16. 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.
17. Fujiyoshi T, Miyahara R, Funasaka K, et al. Utility of linked color imaging for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019;25(10):1248-1258.
18. Suzuki T, Kitagawa Y, Nankinzan R, Yamaguchi T. Early gastric cancer diagnostic ability of ultrathin endoscope loaded with laser light source. *World J Gastroenterol* 2019;25(11):1378-1386.
19. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic submucosal dissection: indications and application in Western endoscopy practice. *Gastroenterology* 2018;154:1887–1900.
20. Park YM, Cho E, Kang HY, Kim JM. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2011;25(8):2666-77.
21. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006;41:929-42.
22. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2018;87:338-47.
23. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-123.

24. Pessorusso FCS, Felipe-Silva A, Jacob CE, et al. Risk assessment of lymph node metastases in early gastric adenocarcinoma fulfilling expanded endoscopic resection criteria. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(6):912-918.
25. Yoshimizu S, Yamamoto Y, Horiuchi Y et al. A suitable marking method to achieve lateral margin negative in endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endosc Int Open* 2019;07:E274–E281.
26. Li h, Feng LQ, Bian YY, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with surgical gastrectomy for early gastric cancer: An updated meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2019 ; 11(2):161-171.
27. Daoud DC, Suter N, Durand M, Bouin M, Faulques B, von Renteln D. Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018;24(23):2518-2536.
28. Repici A, Zullo A, Hassan C, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplastic lesions: a Western series. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(11):1261-4.
29. Repici A, Pagano N, Hassan C, et al. Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012;21:303-7.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Piessen G, Triboulet JP, Mariette C. Reconstruction after gastrectomy: which technique is best? *J Visc Surg* 2010; 147:273-283.
34. 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.
35. Liu XF et al. Comparison of Billroth I, Billroth II, and Roux-en-Y reconstructions after distal gastrectomy according to functional recovery: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Sep;23(17):7532-7542
36. 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.
37. 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..
38. Zhang CH, Zhan WH, He YL, et al. Spleen preservation in radical surgery for gastric cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1312-1319.
39. 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
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.
45. 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.
46. 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.
47. 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.

48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Kim HH, Han SU, Kim MC et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: The KLASS-01 randomized clinical trial. *Jama Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):506-513.
54. 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.
55. Lee HJ, Hyung WJ, Yang HK et al. Short-term outcomes of a multicenter randomized controlled trial comparing laparoscopic distal gastrectomy with D2 lymphadenectomy to open distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer(KLASS-02-RCT). *Ann Surg.* February 2019.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Park YK, Yoon HM, Kim YW et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001). *Ann Surg.* 2018 Apr; 267(4): 638-645.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1715-21.
67. Angeles A, Estrella JS, Badgwell B et al. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Oncolog.* 2017 Jul 5; 15(1):123.
68. Blackham AU, Swords DS, Levine EA et al. Is linitis plastica a contraindication for surgical resection: a multi-institution study of the US gastric cancer collaborative. *Ann Surg. Oncol* 2016 Apr; 23(4): 1203-1211.
69. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Mar; 17(3): 309-318.

70. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric cancer*. 2016 Apr; 19(2): 329-338.
71. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg*. 2014 May; 101(6): 653-660.
72. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G et al. Influence of surgical resection of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma on long-term survival: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg* 2016 Jun; 263(6): 1092-101.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 6;(2):CD009944.
82. 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.
83. Rice TW, Gress MD, Patil TD et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:304–317.
84. Liu K, Feng F, Chen XZ et al. Comparison between gastric and esophageal classification system among adenocarcinomas of esophagogastric junction according to AJCC 8th edition: a retrospective observational study from two high-volume institutions in China. *Gastric Cancer*. 2019 May;22(3):506-517
85. 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.
86. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, et al. Cardia cancer: Attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg* 1987; 58:25-32.
87. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85:1457-1459.
88. 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.
89. 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.
90. Kurokawa Y, Sasako M, Doki Y. Treatment approaches to esophagogastric junction tumors. *Dig Surg* 2013; 30:169-173.
91. 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.

92. Pinotti H, Zilberstein B, Pollara W, Raia A. Esophagectomy without thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152:344-346.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Mariette C, Castel B, Toursel H, et al. Surgical management and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg* 2002; 89:1156-1163.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Ronellenfitch 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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).
111. 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).
112. 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).

113. Yonemura Y. et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 17, 256–261 (1993).
114. 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).
115. 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.
116. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011, 47: 354-360.
117. 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. *European Journal of cancer*. August 2017 Volume 61.
118. Zhao X, Ren Y, Hu Y. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One*. 2018 Aug 23;13(8).
119. 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
120. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May 11;393(10184):1948-1957.
121. Van den Ende T, Ter Veer E, Machiels M. The Efficacy and Safety of (Neo)Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 11;11(1).
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, Michael M, GebSKI V, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2252–2258.
127. 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
128. 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

129. Smyth EC, Wortherspoon A, Peckitt C, et al Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival. An exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC). *The JAMA oncology* 3:1197-1203, 2017
130. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: Post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg* 270:309-316, 2018
131. 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
132. 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, Ravaioli 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
133. Kang YK, 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
134. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M et al. addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a Randomized controlled trial. *JCO*, 37,15, 2019
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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
140. 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
141. 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.
142. Kim Y, Kim K-M, Choi MG et al Adjuvant chemotherapy with or without concurrent radiotherapy for patients with Stage IB gastric cancer: a subgroup analysis of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors (ARTIST) Phase III trial. *J Gastric Cancer* Dec 2018.
143. Park SH, Zang DY, Han B et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 4001-4001

144. 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*.
145. Min C., Bangalore S., Jhawar 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.
146. 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 May;19(5):616-628.
147. Classen YHM, Hartgrink HH, de Steuer WO et al Impact of upfront randomization for postoperative treatment on quality of surgery in the CRITICS gastric cancer trial. *Gastric Cancer* 22:369-376 2019
148. Classen YHM, Amelsfoot RM, Hartgrink HH et al. Effect of hospital Volume with respect to performing gastric cancer resection on recurrence and survival *Ann Surg* 2018.
149. 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.
150. 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.
151. De Manzoni G, Baiocchi GL, Framarini M, De Giuli M, D'Ugo D, Marchet A, Nitti D, Marrelli D, Morgagni P, Rinnovati A, Rosati R, Roviello F, Allietta 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
152. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacomuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):20-30.
153. 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.
154. 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.
155. Nilsson M. Postgastrectomy follow-up in the West: evidence base, guidelines, and daily practice. *Gastric Cancer*. 2017 Mar;20(Suppl 1):135-140. doi:10.1007/s10120-016-0654-9.
156. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):26-33. doi: 10.1007/s10120-013-0259-5.
157. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg* 2013; 258: 970–975.
158. Baek KH, Jeon HM, Lee SS et al. Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients. *Bone* 2008; 42: 61–67.
159. 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
160. 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.
161. 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.
162. 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.

163. Mohammad NH, Ter Veer E, Ngai L et al. Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev* (2015) 34:429–441.
164. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4; 362(9):858-9.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. 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.
169. 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
170. 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.
171. 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.
172. 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
173. 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.
174. 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.
175. 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. Bevacizumab 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.
176. Shen L, Li J, Xu J et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* (2015) 18:168–176.
177. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):420-435
178. Iacovelli R, pietrantonio F, Farcomeni A, et al. Chemotherapy 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
179. 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
180. 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
181. Thuss-Patience PC, Kretzschmar 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
182. 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, Zalcborg 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.
183. Ohtsu A, Ajani AJ, Bai YX et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3935-43
184. 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.
185. 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.
186. Muro K, Cho JY, Bodoky G et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: Subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr;33(4):814-824.
187. 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):858-67 Choi 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
188. 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.
189. 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.
190. 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
191. 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.
192. 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
193. 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.
194. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, Rethwisch V, Stoehlmacher-Williams J, Prasnikar 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
 195. Kripp M, Al-Batran SE, Rosowski J et al. Quality of life of older adult patients receiving docetaxel-based chemotherapy triplets for esophagogastric adenocarcinoma: a randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Gastric Cancer.* 2014 Jan;17(1):181-7.
 196. 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.
 197. 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.
 198. 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.
 199. 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, Luceford 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.
 200. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI et al. Safety and Antitumor Activity of the Anti-Programmed Death-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Advanced Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 1;36(1):61-67
 201. Fuchs CS, MD, Doi T, Jang WR et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10;4(5):e180013.
 202. Bang YJ, Kang YK, Catenacci D et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019 Jul;22(4):828-837.
 203. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Jul 14;392(10142):123-133.
 204. Taberero J, Van Cutsem E, Bang YJ et al. KEYNOTE-062: Phase III study of pembrolizumab (MK-3475) alone or in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line therapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. 2019 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA4007. Presented June 2, 2019.
 205. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(10):2052-2060.
 206. Moehler M, Ryu MH, Dvorkin M et al. Maintenance avelumab versus continuation of first-line chemotherapy in gastric cancer: JAVELINGastric 100 study design. *Future Oncol.* 2019 Feb;15(6):567-577.
 207. 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).
 208. 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.

209. Janjigian YY, Bendell JC, Calco E et al. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 1;36(28):2836-2844.
210. WCRF&AIRC food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC:AICR; 2007
211. 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.
212. 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.
213. 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
214. Martin L, Senesse P., Gioulbasanis I. et al diagnostic Criteria for the Classification of Cancer Associated Weight Loss. *Journal clinical Oncology* 2015,33:90
215. 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
216. 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
217. 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
218. Arends J, Bodoky G et al ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology *Clinical Nutrition* 2006; 25:245-259
219. 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.
220. 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
221. Sun KY, Xu JB, Chen SL et al. Novel immunological and nutritional based prognostic index for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 May 21;21(19):5961-71.
222. Sakurai K, Ohira M, Tamura T et al. Predictive Potential of Preoperative Nutritional Status in Long-Term Outcome Projections for Patients with Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):525-33.
223. Klute KA, Brouwer J, Jhawer M. et al Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: A multicentre analysis *Eur J Cancer* 2016, 63:189-200
224. 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
225. 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.
226. 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
227. 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
228. 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

-
229. 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
230. 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

