



Linee guida

NEOPLASIE DELLO STOMACO

Edizione 2014



Coordinatore: Carlo Barone

Segretario Scientifico: Enrico Vasile

Estensori:

Ferdinando De Vita,
Maria Di Bartolomeo,
Vincenzo Catalano,
Donato Nitti,
Carmelo Pozzo,
Mario Scartozzi,
Vincenzo Valentini

Referee AIOM	Alfredo Falcone
Referee AIRO	Antonino De Paoli
Referee SICO	Alfredo Garofalo
Referee SIGE	Bruno Annibale

Referee SIAPEC	Roberto Fiocca Luca Saragoni
-----------------------	---------------------------------

Indice

1.	Dati Epidemiologici.....	10
2.	Aspetti correlati alla prevenzione	10
3.	Inquadramento diagnostico.....	11
4.	Trattamento della malattia iniziale	11
	4.1 Chirurgia.....	11
	4.1.a Early Gastric Cancer (EGC).....	12
	4.1.b Il carcinoma gastrico T2-4a o N+	12
	4.1. c Il carcinoma gastrico T4b.....	15
	4.1.d La carcinosi peritoneale	15
	4.2 Chemioterapia e radioterapia adiuvante e neoadiuvante	16
	4.2.a Chemioterapia adiuvante	16
	4.2.b Chemioterapia perioperatoria.....	17
	4.2.c Radioterapia adiuvante	18
	4.2.d Radiochemioterapia adiuvante.....	19
5.	Gestione del follow up.....	21
6.	Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	23
	6.1 Il trattamento di prima linea nel paziente anziano.....	25
	6.2 Chemioterapia di seconda linea	27
7.	Figure.....	29
8.	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	32
9.	Bibliografia.....	33

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

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

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

Nell'approccio **SIGN**, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D) che sintetizzano i *livelli di evidenza dei singoli studi*****. Ogni lettera indica la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN

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

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

Note:

* *La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito www.aiom.it*

** *SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

*** *GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

*****LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:*

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN

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

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

Raccomandazioni chiave

Chirurgia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La gastrectomia totale e quella subtotale forniscono gli stessi risultati terapeutici. La gastrectomia totale va riservata alle lesioni localizzate al terzo medio con margini di resezione non adeguati e a quelle del terzo superiore (23).	Positiva forte
A	La splenectomia di principio va riservata ai casi in cui ci sia interessamento dei linfonodi dell'ilo splenico o dell'arteria splenica o un'invasione per contiguità della milza (18).	Positiva forte
A	La linfadenectomia ottimale è rappresentata dalla D2 e dovrebbe comprendere almeno 16 linfonodi (13,14). La linfadenectomia più estesa (D2+) non offre significativi vantaggi terapeutici.	Positiva forte
B	La resezione gastrica laparoscopica dovrebbe essere effettuata solo in centri ad alto volume di attività e trova indicazione soprattutto nell'EGC (20).	Positiva debole
B	Per i tumori localmente avanzati può essere presa in considerazione un trattamento preoperatorio prima di una chirurgia allargata (27,28).	Positiva debole
C	La chemio-ipertermia dopo citoriduzione non dovrebbe essere proposta per pazienti con carcinosi peritoneale al di fuori di studi clinici controllati (21,22).	Negativa debole

Chemioterapia adiuvante e perioperatoria

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III) sottoposti a gastresezione associata a linfadenectomia D2 è indicata una monochemioterapia adiuvante contenente fluoropirimidine (36-39).	Positiva forte
B	Nei pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III) sottoposti a gastresezione associata a linfadenectomia D2, uno schema con capecitabina e oxaliplatino potrebbe essere utilizzato (38).	Positiva debole
A	Nei pazienti affetti da neoplasia gastrica T3-T4 o N+ clinico sottoposti a chemioterapia perioperatoria sono da considerare regimi contenenti fluoropirimidine e platino derivati (43).	Positiva debole

Radioterapia adiuvante e neoadiuvante

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La radiochemioterapia adiuvante deve essere indicata nei pazienti pT2 con fattori di rischio istopatologici; pT3 o pT4; pN+, sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o R1 (56).	Positiva forte
B	La radiochemioterapia adiuvante potrebbe essere considerata anche nei pazienti pT3 o pT4, pN+, dopo intervento resettivo con adeguata linfadenectomia (D2) o R0 (50,51,53,59).	Positiva debole
B	I pazienti con neoplasia della giunzione gastro-esofagea con malattia localmente avanzata resecabile potrebbero giovare dell'associazione tra chemioterapia e radioterapia preoperatoria, rispetto alla sola chemioterapia (63).	Positiva debole
B	I pazienti affetti da neoplasia gastrica resecabile potrebbero giovare dell'associazione tra chemioterapia e radioterapia preoperatoria (47,49,55).	Positiva debole

Gestione del follow up

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Visita clinica, incluso il peso, ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (<i>Consensus Conferences, IGCC, Verona 2013</i>)	4	Positiva forte
Esami ematochimici (Hb, sideremia, funzionalità epatica e renale, CEA)	Ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (<i>Consensus Conferences, IGCC, Verona 2013</i>)	4	Positiva debole
TAC Torace-addome	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva (<i>Baiocchi GL, Ann Surg Oncol 2014</i>)	2	Positiva forte
EGDS	La EGDS potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.	4	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia e dumping syndrome). Controllo della tossicità renale tardiva nei pazienti sottoposti anche a radioterapia	4	Positiva forte
Interruzione del FU	Interruzione del follow-up specialistico dopo cinque anni.	4	Positiva forte
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono "sconsigliati": TC-PET con fdG; scintigrafia ossea	4	Positiva forte

Trattamento malattia avanzata e recidive

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia eseguita in pazienti asintomatici risulta più efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza rispetto alla somministrazione della chemioterapia a comparsa dei sintomi (69).	Positiva forte
A	I regimi di combinazione offrono un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia (69).	Positiva forte
B	L'impiego di regimi a tre farmaci in pazienti in buone condizioni cliniche generali e senza comorbidità significative risulta più efficace rispetto a regimi a due farmaci (69).	Positiva debole
A	La somministrazione di fluoropirimidine orali può sostituire il 5FU, in considerazione della sovrapponibile attività e tollerabilità ed al risparmio di accessi venosi centrali necessari per la somministrazione infusionale di 5FU (71,74,75).	Positiva forte
A	La somministrazione di oxaliplatino può sostituire il cisplatino, in considerazione della sovrapponibile efficacia e della minore tossicità rispetto all'impiego del cisplatino (72,73).	Positiva forte
A	I pazienti con tumore che presentano iperespressione e amplificazione di HER-2 devono ricevere una combinazione di Fluoropirimidine/cisplatino e trastuzumab (77).	Positiva forte

Trattamento di prima linea nel paziente anziano

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Regimi a base di oxaliplatino e 5-fluorouracile possono essere considerati nel paziente anziano (≥ 65 anni) nell'ambito di una valutazione multidimensionale che definisca i soggetti "fit" e con un attento monitoraggio della tossicità (78,79,85).	Positiva debole
B	La capecitabina può sostituire il 5-fluorouracile in presenza di care-giver ed in assenza di insufficienza renale (74).	Positiva debole
D	L'irinotecan può essere un'alternativa all'impiego dell'oxaliplatino (84).	Positiva debole

Chemioterapia di seconda linea

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia di seconda linea dovrebbe essere considerata nei pazienti in buone condizioni cliniche generali (PS 0-1) in progressione di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea (88-91).	Positiva Forte
D*	La scelta del trattamento chemioterapico di seconda linea dipende dal trattamento praticato in prima linea (88-91).	Positiva Debole

*opinione espressa dal panel.

1. Dati Epidemiologici

Nonostante il costante declino in incidenza, in Europa nel 2008 sono stati stimati oltre 80.000 casi incidenti di carcinoma gastrico (1). Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta il 3,4% di tutte le neoplasie in entrambi i sessi, è al sesto posto come incidenza (11,7 casi/100.000 in entrambi i sessi) ed al quinto posto come mortalità (8,4 decessi/100.000). Il carcinoma dello stomaco rappresenta la sesta neoplasia incidente tra gli uomini (16,7 casi/100.000) e la nona tra le donne (7,8 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% (1,3).

In Italia si stimano circa 13.200 nuovi casi di carcinoma gastrico per il 2013 e circa 10.000 decessi (2). Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi, è al quinto posto come incidenza negli uomini (5% di tutti i tumori negli uomini) ed all'ottavo posto nelle donne (3% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 7% circa dei decessi il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione di incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne (oltre -3% come variazione in incidenza e circa -4% come variazione in mortalità in entrambi i sessi VEDERE VERSO COSA). Esiste anche in Italia una notevole variazione geografica in incidenza. Si possono infatti distinguere aree ad incidenza più elevata (regioni centrali, incidenza 26 casi/100.000 negli uomini e 13 casi/100.000 nelle donne), incidenza intermedia (regioni settentrionali, incidenza 22 casi/100.000 negli uomini e 11 casi/100.000 nelle donne), e incidenza bassa (regioni meridionali, incidenza 16 casi/100.000 negli uomini e 7 casi/100.000 nelle donne). La mortalità tra le diverse aree geografiche italiane appare coerente con i dati di incidenza.

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

2. Aspetti correlati alla prevenzione

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

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

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

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

3. Inquadramento diagnostico

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

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

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

Le procedure di valutazione iniziale dovrebbero comprendere:

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

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

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

La laparoscopia (con o senza lavaggio peritoneale) può essere utilizzata nei pazienti considerati potenzialmente resecabili allo scopo di escludere malattia metastatica peritoneale (4,9) (**Livello di evidenza 4**) (11) (**Livello di evidenza 3**).

L'esame PET (o meglio PET-TC) può portare ad una migliore definizione dello stadio in alcuni pazienti senza apparente diffusione metastatica con le metodiche radiologiche convenzionali, ma può risultare falsamente negativo soprattutto in pazienti con istotipo diffuso (4-6,8-10) (**Livello di evidenza 4**) (7,11) (**Livello di evidenza 3**).

4. Trattamento della malattia iniziale

4.1 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 (EarlyGastricCancer, EGC), di un cancro avanzato (AGC), di un cancro avanzato con diffusione agli organi circostanti (T4b) o con carcinosi peritoneale.

4.1.a Early Gastric Cancer (EGC)

Il miglioramento dell'endoscopia con l'utilizzazione routinaria delle tecniche di cromo-endoscopia e di eco-endoscopia ha permesso di ottenere risultati diagnostici molto più sicuri per la definizione della diffusione superficiale e dell'interessamento parietale della neoplasia e per la diagnosi di forme multicentriche (6,9).

Nuove tecniche di resezione endoscopica dell'EGC sono state proposte in alternativa alla resezione gastrica (16). E' possibile realizzare una resezione endoscopica limitata alla mucosa EMR (Endoscopic Mucosal Resection EMR) o comprendente la sottomucosa (Endoscopic Submucosal Dissection ESD). La resezione endoscopica è indicata in presenza di un EGC di tipo intestinale sec. la classificazione di Lauren, limitato alla mucosa, ben differenziato, di diametro non superiore ai 2 cm e senza invasione linfatica o vascolare e/o ulcera intra-lesionale. Se all'esame istologico definitivo si conferma una resezione endoscopica R0 e la neoplasia presenta tutte le caratteristiche istologiche descritte, non sono necessari ulteriori trattamenti chirurgici (16,17, Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition- Gastric Cancer 1998 1 : 10-24 da aggiungere tra le voci bibliografiche) (**Livello di evidenza 4**).

Nei casi di EGC che non presentino le caratteristiche istologiche o stadiative di cui sopra, è indicato un intervento chirurgico di resezione gastrica. La gastresezione totale o subtotale distale con un margine libero di almeno 2 cm ed una linfadenectomia D1+ viene considerato il trattamento chirurgico di scelta (12) (**Livello di evidenza 3**). 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 (13,14) (**Livello di evidenza 1++**). Nei casi in cui non sia raggiunta una ragionevole certezza sulle caratteristiche dell'EGC che rendano improbabile una metastatizzazione linfonodale, la linfadenectomia D2 è tuttavia raccomandata.

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 non affidabile (12) (**Livello di evidenza 4**).

In conclusione si può affermare che il trattamento endoscopico dell'EGC va proposto solo in casi selezionati e quando la stadiazione preoperatoria della lesione è sufficientemente accurata. Nei casi in cui sia necessario eseguire una resezione gastrica, viene considerata adeguata una linfadenectomia D1 o D1+.

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

Tipo di resezione

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.

I principi di chirurgia radicale per il carcinoma dello stomaco sono: a) gastrectomia totale o subtotale con margini di resezione liberi da malattia; b) asportazione "in blocco" del grande e piccolo omento; c) asportazione "in blocco" dei linfonodi loco-regionali; d) resezione "in blocco" degli organi adesi alla neoplasia (12).

Per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro la gastresezione subtotale distale viene considerata l'intervento di scelta (24,25) ed è indicata anche per le lesioni del terzo medio a condizione che il margine di resezione prossimale macroscopicamente libero da malattia sia di almeno 4 cm per i tumori di tipo intestinale e di 5 cm in tutti gli altri casi. 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.

Per le neoplasie della giunzione gastro-esofagea è possibile utilizzare un approccio solo laparotomico oppure un approccio combinato toraco-addominale (29). In entrambi i casi è indicata una gastrectomia totale estesa ad un tratto di esofago di almeno 5 cm al di sopra della estensione macroscopica della neoplasia (23) (**Livello di evidenza 1+**), oppure una esofago gastroplastica (Ivor Luis) nei casi con accesso toraco-addominale. In alternativa può essere realizzata una resezione gastro-esofagea (resezione polare superiore) con conservazione dei 2/3 inferiori dello stomaco ed anastomosi esofago-gastrica. Tale intervento, è gravato da importanti sequele post-operatorie, legate alla denervazione dello stomaco residuo e alla costante presenza di reflusso gastroesofageo. Anche per le neoplasie della giunzione gastro-esofagea va eseguito l'esame istologico al congelatore della trancia esofagea.

Nella classificazione TNM del 2010 (7° edizione), gli adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea vengono considerati tumori dell'esofago e come tali vengono classificati sia dal punto di vista dell'estensione parietale della neoplasia che dell'interessamento linfonodale (4). Pertanto per una trattazione più approfondita dei tumori di questa sede si rimanda alle linee guida dedicate ai tumori dell'esofago.

Modalità di ricostruzione

Dopo gastresezione le ricostruzioni gastro-digiunali sec. Billroth II, sia nella variante Polya che nella variante Hoffmeister-Finsterer, rispetto alla ricostruzione su ansa esclusa alla Roux sono gravate da una maggiore incidenza di complicanze postoperatorie ed a distanza (edema dell'anastomosi con ritardo nella ripresa dell'alimentazione, maggiore incidenza di dispepsia, nausea, vomito e dumping syndrome, minore recupero ponderale, maggiore incidenza di cancro del moncone secondario al reflusso biliare e nei pazienti sottoposti a gastresezione per ulcera) (15) (**Livello di evidenza 1+**, assegnato per detection bias in quanto la valutazione clinica non era mascherata dell'outcome nel corso del follow-up).

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.

La splenectomia

I pazienti sottoposti a splenectomia vanno incontro ad un maggior numero di complicanze post-operatorie e le percentuali di sopravvivenza dei pazienti splenectomizzati sono inferiori rispetto a quelle dei pazienti non sottoposti a splenectomia (19). L'incidenza di metastasi ai linfonodi dell'arteria splenica distale e dell'ilo splenico è praticamente trascurabile per le neoplasie del terzo inferiore dello stomaco e comunque è bassa anche per le localizzazioni al terzo medio ed al terzo superiore. Pertanto la splenectomia di principio va riservata ai casi in cui ci sia un interessamento macroscopico dei linfonodi dell'ilo splenico o dell'arteria splenica distale o un coinvolgimento diretto della milza da parte della neoplasia (18) (**Livello di evidenza 3**). Nelle neoplasie T4 della grande curva gastrica in cui l'incidenza di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico raggiunge il 25-30%, una splenectomia di principio può essere indicata, anche se non esistono studi che dimostrino un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia dei pazienti sottoposti a splenectomia.

La resezione pancreatica distale va presa in considerazione solo nei casi di diretta infiltrazione della capsula pancreatica da parte del tumore.

Quindi, ad eccezione dei casi prima descritti ed in particolare nelle neoplasie del terzo inferiore dello stomaco, la splenectomia e la pancreasectomia distale vanno evitate.

La linfadenectomia

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 (25,26,29).

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 JRS GC, non consente una stadiazione accurata dei pazienti (8,10).

Pertanto la linfadenectomia D2 va considerata la dissezione linfonodale standard per il trattamento chirurgico radicale del carcinoma gastrico in quanto consente una corretta stadiazione della neoplasia e può essere curativo nei tumori ad estensione loco-regionale (13,14) (**Livello di evidenza 1++**). La 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 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 peri-aortici) non viene considerata una linfadenectomia standard (13,14) (**Livello di evidenza 1+**). In particolare in un recente studio clinico controllato condotto in Giappone non sono stati dimostrati vantaggi terapeutici della linfadenectomia profilattica dei linfonodi para-aortici (PAND). Tale procedura è gravata da un più elevato rischio di complicanze. E' inoltre bene ricordare che in presenza di metastasi ai linfonodi paraaortici la malattia è classificata M1.

La chirurgia mini-invasiva

I risultati sinora riportati in letteratura dimostrano che la chirurgia dello stomaco può essere realizzata in corso di laparoscopia e che tale metodica (LG), eseguita da un operatore esperto, non è gravata da maggiori morbilità e mortalità post-operatorie e può rispettare i principi di chirurgia oncologica che vengono applicati in corso di laparotomia (OG) (20) (**Livello di evidenza 3**). In particolare sia studi randomizzati che studi prospettici completati di recente hanno dimostrato che il numero di linfonodi asportati in corso di LG è simile a quello che si ottiene in corso di OG. Pertanto in molti paesi orientali la gastroresezione subtotale distale laparoscopica è diventata la procedura di scelta e recenti meta-analisi hanno confermato che per l'Early Gastric Cancer tale metodica consente di ottenere risultati simili alle procedure open in termini di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia. Rimane tuttora da definire se questo approccio offra gli stessi vantaggi nella localizzazione del terzo superiore e nei tumori più avanzati, tuttavia un recente studio clinico controllato retrospettivo, multicentrico condotto su 3000 pazienti evidenzia come i risultati a breve termine (morbilità e mortalità postoperatoria) e a lungo termine (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia) siano sovrapponibili nel gruppo di pazienti sottoposti a LG ed in quello operati con tecnica aperta (OG) (34).

I risultati favorevoli della laparoscopia sono influenzati dall'esperienza dell'operatore e nello studio coreano citato in precedenza la curva media di apprendimento risulta essere di 42 casi (range 4-72) (34). Pertanto le resezioni laparoscopiche dovrebbero essere effettuate solo in centri ad elevato volume di attività.

Citologia e lavaggio peritoneale

In pazienti con carcinoma dello stomaco la presenza di cellule neoplastiche nella cavità peritoneale rappresenta un fattore prognostico negativo (4,8,10,21). L'attendibilità della citologia morfologica e con metodiche immunoistochimiche è stata fortemente messa in discussione dagli studi eseguiti con metodica Real Time PCR, che ha evidenziato numerosi falsi negativi delle metodiche summenzionate. L'incidenza di recidiva peritoneale nei pazienti con citologia positiva è molto elevata e la sopravvivenza dei casi trattati con la sola chirurgia è paragonabile a quella dei pazienti con metastasi a distanza.

La positività o negatività della citologia peritoneale consente al chirurgo di modificare le scelte terapeutiche per quanto riguarda l'estensione della resezione (interventi meno demolitivi e linfadenectomia solo D1 in presenza di citologia positiva) (22) (**Livello di evidenza 3**).

L'esame citologico del liquido di lavaggio peritoneale è una indagine intraoperatoria di facile esecuzione. All'apertura della cavità addominale si irriga con 200 ml di soluzione fisiologica la regione sotto-mesocolica favorendo delicatamente con la mano la dispersione tra i visceri del liquido che viene quindi raccolto in corrispondenza del cavo di Douglas. E' importante eseguire questo lavaggio prima di eseguire altre manovre chirurgiche.

La prognosi dei pazienti con citologia positiva non cambia con chemioterapia adiuvante.

E' oggetto di ricerca la possibilità di trattare questi pazienti con chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC).

4.1. c Il carcinoma gastrico T4b

Interventi allargati

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) (4,8). 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. Le forme in cui l'infiltrazione è confermata istologicamente (T4b) vanno differenziate da quelle in cui l'infiltrazione è solo un sospetto intraoperatorio 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 anche per l'elevata incidenza di metastasi linfonodali extraregionali, riscontrabili nel 10-20% dei casi (27,28).

Di recente è stata descritta la potenziale efficacia di trattamenti chemioterapici perioperatori nell'indurre un "downstaging" della neoplasia gastrica localmente avanzata con conseguente possibilità di realizzare un numero maggiore di interventi R0. Questi risultati hanno ridotto, per i tumori T4, le indicazioni ad interventi chirurgici immediati che vanno quindi riservati a casi molto selezionati.

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. Una resezione allargata va proposta in assenza di metastasi epatiche e peritoneali e comunque quando sembra realizzabile una resezione R0 (22) (**Livello di evidenza 3**).

Per le forme localmente avanzate la estensione della resezione gastrica (gastrectomia subtotale distale o gastrectomia totale) è condizionata dalla sede della neoplasia anche se nella maggior parte dei casi le dimensioni della lesione rendono necessaria una gastrectomia totale (23,24,29).

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, ed infine per il frequente interessamento pancreatico che comporta la necessità di una spleno-pancreasectomia distale (18,19).

Per i tumori T4 la pancreasectomia distale si rende necessaria in presenza di una infiltrazione per contiguità del pancreas. In questi casi è necessaria una accurata esplorazione della regione paraortica laterale sinistra e, in presenza di linfadenopatie dubbie in questa sede, da alcuni autori viene consigliata la surrenalectomia sinistra (27,28).

Le resezioni del mesocolon, del colon trasverso, dei segmenti sinistri del fegato e del diaframma sono indicate in presenza di una infiltrazione per contiguità di questi organi (27,28).

4.1.d La carcinosi peritoneale

La presenza di carcinomatosi peritoneale (PC) sincrona o metacrona è un evento molto frequente nel carcinoma gastrico avanzato (T3 e T4), soprattutto nelle forme di tipo diffuso. La chirurgia resettiva tradizionale non consente di trattare adeguatamente la PC e con la chemioterapia sistemica si ottengono nel complesso risultati insoddisfacenti (10,29).

A partire dagli anni '90 sono state sviluppate alcune metodiche per il trattamento della PC con l'obiettivo di ridurre il tumore all'interno della cavità peritoneale e di eradicare gli impianti microscopici di cellule nel peritoneo. La chirurgia citoreduttiva e la chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC) rappresentano le metodiche proposte per il trattamento delle carcinosi peritoneale. I vantaggi teorici della chemioterapia intraperitoneale sono rappresentati dalla possibilità di somministrare elevate quantità di chemioterapico all'interno della cavità addominale riducendo la tossicità sistemica del farmaco, mentre con l'ipertermia è possibile migliorare la chemiosensibilità delle cellule neoplastiche e facilitare la penetrazione in profondità dei farmaci citotossici nei tessuti (21,22,32-35) che comunque è limitata,

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 (33) (**Livello di evidenza 1+**, assegnato per *allocation concealment* in quanto non è descritta la procedura di randomizzazione).

La metodica deve essere tuttavia confermata da trial clinici condotti su numero elevato di pazienti, selezionati con laparoscopia diagnostica associata a citologia peritoneale.

Sintesi raccomandazioni (chirurgia)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La gastrectomia totale e quella subtotale forniscono gli stessi risultati terapeutici. La gastrectomia totale va riservata alle lesioni localizzate al terzo medio con margini di resezione non adeguati e a quelle del terzo superiore (23).	Positiva forte
A	La splenectomia di principio va riservata ai casi in cui ci sia interessamento dei linfonodi dell'ilo splenico o dell'arteria splenica o un'invasione per contiguità della milza (18).	Positiva forte
A	La linfadenectomia ottimale è rappresentata dalla D2 e dovrebbe comprendere almeno 16 linfonodi (13,14). La linfadenectomia più estesa (D2+) non offre significativi vantaggi terapeutici.	Positiva forte
B	La resezione gastrica laparoscopica dovrebbe essere effettuata solo in centri ad alto volume di attività e trova indicazione soprattutto nell'EGC (20).	Positiva debole
B	Per i tumori localmente avanzati può essere presa in considerazione un trattamento preoperatorio prima di una chirurgia allargata (27,28).	Positiva debole
C	La chemio-ipertermia dopo citoriduzione non dovrebbe essere proposta per pazienti con carcinosi peritoneale al di fuori di studi clinici controllati (21,22).	Negativa debole

4.2 Chemioterapia e radioterapia adiuvante e neoadiuvante

4.2.a Chemioterapia adiuvante

Studi randomizzati di chemioterapia adiuvante hanno prodotto risultati discordanti e difficilmente conclusivi per differenti fattori: casistiche numericamente inadeguate, approccio chirurgico non omogeneo, selezione dei pazienti con grande variabilità nella probabilità di sopravvivenza e scarsa compliance ai trattamenti polichemioterapici quando somministrati in fase postoperatoria.

Per ottenere delle informazioni più attendibili circa l'efficacia del trattamento adiuvante sono state effettuate numerose meta-analisi di studi pubblicati che hanno documentato una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo di mortalità del 18% a favore della chemioterapia. Una meta-analisi basata su dati individuali del gruppo GASTRIC (36) (**Livello di evidenza 1++**), ha confermato che la chemioterapia

determina una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18% (HR: 0.82). In altre parole l'incremento assoluto di probabilità di sopravvivenza passa dal 49.5% al 53%.

Tali risultati non hanno permesso di definire il regime ottimale, sebbene un significativo beneficio sia ottenuto impiegando regimi con monoterapia principalmente contenenti fluorouracile, che –per altro- è inserito nella gran parte degli studi.

La monochimioterapia adiuvante è stata valutata in uno studio randomizzato condotto in Giappone che ha confrontato un trattamento con una fluoropirimidina orale (S-1) somministrata per un anno dopo chirurgia verso solo chirurgia. Tutti i pazienti arruolati erano stati sottoposti ad una chirurgia con linfadenectomia D2. Il trattamento ha indotto un beneficio di probabilità di sopravvivenza a 5 anni dal 61% al 71% (HR: 0.66) (37) (**Livello di evidenza 1++**). Il farmaco S-1 attualmente non è registrato in Italia per questa indicazione.

La combinazione di capecitabina e oxaliplatino (regime XELOX) è stata confrontata con la sola chirurgia in uno studio randomizzato condotto in Corea (38). La combinazione ha indotto un beneficio sia in termini di RFS a tre anni dal 59% al 79% (HR: 0.56), che di sopravvivenza dal 78% all'83% (HR:=0.72) (**Livello di evidenza 1++**). Si attendono comunque i risultati con un follow up più maturo. Va comunque sottolineato che tali dati sono stati ottenuti su una popolazione asiatica.

Recentemente e' stato pubblicato lo studio Intergruppo Italiano di terapia adiuvante (ITACA-S) che non ha documentato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza libera da malattia e globale di regimi sequenziali contenenti irinotecan e cisplatino associato a taxani, rispetto alla sola monoterapia con fluorouracile (39) (**Livello di evidenza 1+**). Da sottolineare che in entrambi i bracci di trattamento la sopravvivenza a 5 anni è intorno al 50%. Stessi risultati sono stati ottenuti da altri due studi randomizzati (uno coreano e uno giapponese) (40, 101). L'analisi di tollerabilità ha confermato che tali regimi sono associati a maggiore tossicità anche se la compliance non ne viene inficiata. In sostanza non vi è ancora dimostrazione che un regime chemioterapico con fluoropirimidine intensificato associato a cisplatino o altri farmaci sia più efficace della monoterapia.

4.2.b Chemioterapia perioperatoria

Un trattamento chemioterapico perioperatorio è stato confrontato con la sola chirurgia in due studi randomizzati (MAGIC e ACCORD) (41,42). In ambedue gli studi lo schema chemioterapico prevedeva una combinazione di fluorouracile e derivati del cisplatino. La chemioterapia somministrata prima e dopo la chirurgia migliora significativamente la probabilità di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia.

Tuttavia si tratta di studi che presentano alcuni differenti bias metodologici.

Una recente meta-analisi di studi randomizzati pubblicati ha dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza globale e progressione di malattia in pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante rispetto alla chirurgia d'emble (43) (**Livello di evidenza 1++**).

La tossicità del trattamento chemioterapico postoperatorio è stata riportata in diversi studi randomizzati sia di adiuvante che di perioperatoria, dimostrando la fattibilità di schemi di combinazione in fase postoperatoria solo in una piccola percentuale di pazienti come confermato da un piccolo studio randomizzato italo-svizzero che ha confrontato una polichimioterapia preoperatoria con TCF modificato con un trattamento adiuvante (44).

I regimi raccomandati in fase perioperatoria sono:

- ECF, FU/Cisplatino;
- Capecitabina potrebbe sostituire il 5-FU e oxaliplatino potrebbe sostituire cisplatino nei pazienti non in grado di tollerare il cisplatino sulla base dei dati disponibili nella malattia avanzata.

Sintesi raccomandazioni (chemioterapia adiuvante e perioperatoria)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III) sottoposti a gastrectomia associata a linfadenectomia D2 è indicata una monochemioterapia adiuvante contenente fluoropirimidine (36-39).	Positiva forte
B	Nei pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III) sottoposti a gastrectomia associata a linfadenectomia D2, uno schema con capecitabina e oxaliplatino potrebbe essere utilizzato (38).	Positiva debole
A	Nei pazienti affetti da neoplasia gastrica T3-T4 o N+ clinico sottoposti a chemioterapia perioperatoria sono da considerare regimi contenenti fluoropirimidine e platino derivati (43).	Positiva debole

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	<p>Pazienti affetti da neoplasia gastrica localmente avanzata (T3 o N+ clinico) devono essere trattati prima della resezione gastrica con chemioterapia perioperatoria con regimi contenenti fluoropirimidine e platino derivati.</p> <p><i>* La valutazione complessiva della qualità delle evidenze ad oggi disponibili circa "l'efficacia di una chemioterapia perioperatoria", la valutazione del rapporto tra i benefici ed i rischi correlati e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito posto, sono state analizzate secondo metodologia GRADE (vedere capitolo 8).</i></p>	Positiva debole

4.2.c Radioterapia adiuvante

La maggioranza degli studi randomizzati che hanno testato il ruolo della radioterapia pre-, post- ed intraoperatoria, non associata a chemioterapia concomitante, ha dimostrato un miglior controllo locale nel braccio che prevedeva la radioterapia, ma, per singolo studio, non ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza (45-53). Due recenti metanalisi (entrambe di confronto della radioterapia adiuvante o neoadiuvante rispetto a sola chirurgia) hanno documentato un beneficio relativo di sopravvivenza che varia dal 17% al 26% (54,55). Entrambe le metanalisi erano associate a revisione sistematica della letteratura e non hanno rilevato "publication bias". La prima includeva dati pubblicati da 13 studi randomizzati (per un totale di 2811 pazienti); la seconda includeva dati pubblicati da 9 studi randomizzati (per un totale di 2025 pazienti) (54,55) (**Livello di evidenza 1++**).

4.2.d Radiochemioterapia adiuvante

Il trattamento combinato con radioterapia e chemioterapia di sensibilizzazione con Fluoruracile [5Fu] è stato confrontato alla sola chemioterapia adiuvante oppure rispetto alla sola chirurgia. Uno studio randomizzato pubblicato nel 2001 (INT 0116), ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti trattati con radio-chemioterapia postoperatoria rispetto alla sola chirurgia. Un recente aggiornamento dello studio a più di 10 anni ha confermato un forte beneficio con l'uso della radio-chemioterapia postoperatoria negli stadi avanzati. Il tasso di tossicità e di secondi tumori appare accettabile a fronte del vantaggio in termini di sopravvivenza globale ed intervallo libero da recidiva (56). Sulla base di queste evidenze, la radio-chemioterapia adiuvante rappresenta attualmente lo standard terapeutico negli Stati Uniti. Lo studio INT 0116 è stato criticato per la diversità dell'approccio chirurgico con poche resezioni D2 (D2-10%; D1-36%; D0-54%) che ha fatto suggerire questo trattamento combinato non applicabile a tutti i pazienti operati ma da utilizzare quando la chirurgia risulta inadeguata (<D2) (56) (**Livello di evidenza 1+**). Recentemente un'analisi retrospettiva tra i pazienti reclutati nel "Dutch trial", che confrontava chirurgia D1 vs D2, e quelli reclutati in una serie di studi di fase 1-2 volti a testare il ruolo della radio-chemioterapia postoperatoria, ha confermato un significativo miglioramento della OS e del tasso di recidive locali con l'uso della radio-chemioterapia dopo resezione R1 e nei pazienti sottoposti a resezione D1 (50). Da queste premesse è stato attivato il trial CRITICS volto a confermare il vantaggio dell'impiego della radio-chemioterapia dopo resezione D1+ rispetto alla sola chemioterapia perioperatoria (51).

Alcuni studi coreani, randomizzati e non, hanno invece evidenziato un vantaggio della radio-chemioterapia anche dopo una resezione ottimale D2 (50-52). Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2005 su 544 pazienti, tutti sottoposti a resezione D2 seguita da radioterapia ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da malattia del trattamento integrato rispetto ad un gruppo di 446 pazienti sottoposti alla sola chirurgia, anche se D2. La compliance alla radiochemioterapia era del 75.2% (52) (**Livello di evidenza 3**). I recenti dati dello studio randomizzato ARTIST pubblicati con un follow-up mediano di 53.2 mesi non hanno evidenziato un vantaggio significativo di sopravvivenza libera da malattia della radio-chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia postoperatoria (trend a favore della radio-chemioterapia, 78.2 vs 74.2%) (53) (**Livello di evidenza 1++**). L'analisi del sottogruppo dei pazienti pN+ ha presentato invece un vantaggio di sopravvivenza libera da malattia per i pazienti sottoposti a radio-chemioterapia (77.5 vs 72.3% p=0.0365). Sulla base di questa evidenza lo stesso gruppo cooperativo ha proposto il trial Artist 2, volto a testare il ruolo della radiochemioterapia solo nei pazienti N+ sottoposti a resezione D2.

Un'analisi condotta negli Stati Uniti sui 10.251 pazienti dei registri del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), trattati tra il 2000 ed il 2006, ha rilevato un beneficio statisticamente significativo dall'impiego di radioterapia postoperatoria per il sottogruppo dei pazienti con positività linfonodale rispetto a quelli trattati con sola chirurgia, qualunque sia stato il tipo di chirurgia effettuato (58) (**Livello di evidenza 3**).

Nel 2009 una meta-analisi con revisione sistematica della letteratura ha raccolto 9 studi randomizzati che includevano radioterapia (associata a chemioterapia di sensibilizzazione o meno, pazienti con chirurgia D0-2, R0 e R1) (per un totale di 2025 pazienti): è stato rilevato un beneficio significativo nella sopravvivenza a 5 anni per l'aggiunta di radioterapia alla chirurgia nel trattamento di lesioni gastriche reseccabili (55); l'analisi è stata condotta secondo "intention to treat"; non sono stati rilevati "publication bias" (**Livello di evidenza 1++**).

Min *et al.*, hanno recentemente pubblicato una meta-analisi sul confronto tra chemioterapia e radiochemioterapia adiuvante in pazienti sottoposti a chirurgia R0 con linfadenectomia \geq D1. L'analisi ha incluso 6 studi randomizzati controllati, per un totale di 1171 pazienti (599 randomizzati a radiochemioterapia e 572 a sola chemioterapia adiuvante). Tutti gli studi includevano pazienti sottoposti a chirurgia curativa con margini negativi (R0); è stata eseguita una linfadenectomia D1 o D2 nel 100% dei pazienti per 5/6 trial inclusi e nel 42-46% dei pazienti in 1/6 trial inclusi, rispettivamente. La radiochemioterapia è risultata associata ad un migliore tasso di sopravvivenza libera da malattia (OR: 1.48, 95%CI 1.08-2.03); non è stata rilevata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (OR: 1.27, 95%CI 0.95-1.71) (59) (**Livello di evidenza 1++**).

Dikken *et al.*, hanno pubblicato nel 2014 il risultato di un'analisi prospettica circa l'uso di nomogramma (proposto da Memorial Sloan-Kettering Cancer Center – MSKCC) per la previsione della sopravvivenza dopo chirurgia R0 con linfadenectomia \geq D1 ed in assenza di terapie adiuvanti. Tale nomogramma sembra sottostimare l'impatto della radiochemioterapia sulla sopravvivenza dopo chirurgia R0 e \geq D1 (60,61).

4.2.e Radiochemioterapia 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 e dei tessuti sani limitrofi e conseguente minore tossicità, quando si è in grado di controllare i movimenti della neoplasia. Essa è stata testata principalmente per le neoplasie cardiaci.

Un primo studio randomizzato tra sola chirurgia o radioterapia preoperatoria seguita da chirurgia, risale agli anni '90 ed è stato eseguito in Cina su 370 pazienti affetti da neoplasia cardiaca (va sottolineato che benché lo studio fosse stato condotto rigorosamente, l'arruolamento era stato eseguito tra il 1978 e il 1989 e le tecniche di pianificazione ed esecuzione del trattamento radiante erano ben differenti dallo standard moderno): è stato osservato un significativo incremento della sopravvivenza a 5 e 10 anni a favore del gruppo sottoposto a radioterapia preoperatoria (62) (**Livello di evidenza 1++**).

Nel 2009 uno studio randomizzato su pazienti con carcinoma gastro-esofageo localmente avanzato resecabile del terzo inferiore esofageo o della giunzione gastroesofagea, ha evidenziato una maggiore efficacia della radio-chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia preoperatoria (63) (**Livello di evidenza 1++**) con un netto trend di miglioramento del tasso di sopravvivenza a 3 anni rispetto alla chemioterapia preoperatoria (27.7% vs 47.4%; $p=0.07$), ed un significativo incremento dei tassi di risposta patologica completa (15.6 vs 2.0%; $p=0.03$) e di negatività linfonodale (ypN0: 36.7 vs 64.4%; $p=0.01$).

Una revisione sistematica della letteratura e meta-analisi ha rilevato un incremento significativo della sopravvivenza a 5 anni dall'impiego di radioterapia nelle forme gastriche resecabili rispetto alla sola chirurgia, soprattutto se impiegata nel setting preoperatorio (vedere anche paragrafi 4.2.c e 4.2.d) (55) (**Livello di evidenza 1++**).

L'associazione di radio-chemioterapia neoadiuvante è stata valutata in differenti studi di fase II. Questi studi hanno evidenziato un'eccellente tolleranza al trattamento, una percentuale d'interventi chirurgici radicali analoga a quella conseguibile con la sola chemioterapia primaria, ma con un tasso di remissioni complete patologiche nettamente superiore e compreso tra l'11% ed il 26% (47-49) (**Livello di evidenza 3**).

Sintesi raccomandazioni (radioterapia adiuvante e neoadiuvante)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La radiochemioterapia adiuvante deve essere indicata nei pazienti pT2 con fattori di rischio istopatologici; pT3 o pT4; pN+, sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o R1 (56).	Positiva forte
B	La radiochemioterapia adiuvante potrebbe essere considerata anche nei pazienti pT3 o pT4, pN+, dopo intervento resettivo con adeguata linfadenectomia (D2) o R0 (50,51,53,59).	Positiva debole
B	I pazienti con neoplasia della giunzione gastro-esofagea con malattia localmente avanzata resecabile potrebbero giovare dell'associazione tra chemioterapia e radioterapia preoperatoria, rispetto alla sola chemioterapia (63).	Positiva debole
B	I pazienti affetti da neoplasia gastrica resecabile potrebbero giovare dell'associazione tra chemioterapia e radioterapia preoperatoria (47,49,55).	Positiva debole

5. Gestione del follow up

Circa il 40-60% dei pazienti trattati chirurgicamente svilupperà una recidiva e nell'80% accadrà entro i primi due anni. Le recidive loco regionali si presentano nel 20-30% dei casi, mentre il fegato e peritoneo sono gli organi a distanza che più frequentemente presentano un ripresa. Viene riportato in letteratura che il tipo istologico (intestinale o diffuso secondo la classificazione di Lauren), l'entità dell'interessamento linfonodale possano in parte predire le possibili sedi di ripresa. In particolare il carcinoma di tipo diffuso presenta più frequentemente ripresa peritoneale, mentre quello di tipo intestinale metastatizza più frequentemente a livello epatico (64-65) (**Livello di evidenza 3**) (66) (**Livello di evidenza 4**).

I markers e le indagini strumentali possono anticipare di qualche mese l'insorgenza dei sintomi ma questo non comporta una ricaduta positiva sulla sopravvivenza. Ad oggi mancano studi randomizzati controllati nel carcinoma gastrico che possano indicare il follow up appropriato dei pazienti dopo resezione chirurgica o dopo trattamento (64-65) (**Livello di evidenza 3**) (66) (**Livello di evidenza 4**).

I principali obiettivi di una strategia di follow up sono la diagnosi precoce di recidive anastomotiche che possono essere curate chirurgicamente, la valutazione di anomalie che riguardano lo stato nutrizionale (anemia, dumping syndrome) o individuazione di segni clinici legati alla recidiva.

Vista la mancanza di un significativo impatto sulla sopravvivenza dei pazienti utilizzando un regolare follow up di imaging, le linee guida internazionali propongono un follow up clinico, costituito dai soli parametri ematochimici e markers, lasciando le indagini strumentali in relazione alla sintomatologia riferita dal paziente. In caso di sospetto clinico di recidiva, la TC sembra avere maggiore sensibilità degli esami ecografici (67) (**Livello di evidenza 3**).

Potrebbe essere suggerito lo schema seguente:

- Ogni 3-4 mesi per i primi due anni (0-2 anni): visita clinica incluso il peso, esami ematochimici (livelli di emoglobina, sideremia, funzionalità renale ed epatica) e strumentali da eseguire su necessità clinica a giudizio del medico.
- Ogni 6 mesi nei successivi tre anni (3-5 anni): visita clinica incluso il peso, esami ematochimici (livelli di emoglobina, sideremia, funzionalità renale ed epatica) e strumentali da eseguire su necessità clinica a giudizio del medico.
- La EGDS appare utile in particolare in caso di gastrectomia subtotale per la ricerca di recidive locali o cancro su moncone; potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.

Pur non essendoci dati pubblicati, si ritiene accettabile che dopo 5 anni di follow up specialistico la sorveglianza possa essere proseguita annualmente dal medico di medicina generale.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Visita clinica, incluso il peso, ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (<i>Consensus Conferences, IGCC, Verona 2013</i>)	4	Positiva forte
Esami ematochimici (Hb, sideremia, funzionalità epatica e renale, CEA)	Ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (<i>Consensus Conferences, IGCC, Verona 2013</i>)	4	Positiva debole
TAC Torace-addome	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva (<i>Baiocchi GL, Ann Surg Oncol 2014</i>)	2	Positiva forte
EGDS	La EGDS potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.	4	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia e dumping syndrome). Controllo della tossicità renale tardiva nei pazienti sottoposti anche a radioterapia	4	Positiva forte
Interruzione del FU	Interruzione del follow-up specialistico dopo cinque anni.	4	Positiva forte
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono “sconsigliati”: TC-PET con fdG; scintigrafia ossea	4	Positiva forte

6. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

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.

La chemioterapia si è dimostrata superiore rispetto alla sola terapia di supporto nel migliorare la sopravvivenza globale di questi pazienti (HR 0,39,95% CI 0.28-0.52) (67). Il beneficio appare evidente quando la chemioterapia venga eseguita al momento della diagnosi rispetto all'inizio del trattamento differito alla comparsa dei sintomi (69).

I regimi di combinazione hanno mostrato un piccolo ma significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla monochemioterapia (HR 0.83,95% CI 0.74-0.93). Numerose sono le associazioni di farmaci impiegati. Il 5-Fluorouracile (5FU), la capecitabina, l'S-1, i derivati del platino come l'oxaliplatino, i taxani e l'irinotecan possono essere considerati i farmaci di riferimento nel trattamento della malattia avanzata. Tra i regimi polichemioterapici, le triplette con cisplatino, antracicline e 5-Fluorouracile sembrerebbero caratterizzate da maggiore efficacia; in particolare questa combinazione è apparsa significativamente superiore in termini di sopravvivenza rispetto alle doppiette con 5-Fluorouracile e cisplatino (HR 0.77; 95% CI 0.62-0.95) o rispetto alla combinazione di 5-Fluorouracile ed antracicline (HR 0.82; 95% CI 0.76-0.91) (69) (**Livello di evidenza 1+**).

Tra le combinazioni a tre farmaci contenenti 5FU, quelle che prevedono la somministrazione del 5FU in bolo comportano una maggiore tossicità rispetto a quelle in cui il 5FU viene somministrato mediante infusione continua.

La combinazione di docetaxel, cisplatino e 5-Fluorouracile è apparsa significativamente superiore rispetto alla combinazione di cisplatino e 5-Fluorouracile in termini di tempo alla progressione, sopravvivenza globale e risposte obiettive (70,71) (**Livello di evidenza 1++**).

Questa combinazione è tuttavia gravata da un importante aumento della tossicità, specie ematologica, tale da richiedere un uso frequente di fattori di crescita granulocitari (G-CSF). 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 ($p=0.0001$) (70). Alla luce di questi dati la scelta di questo regime è da considerare in pazienti giovani, in buone condizioni cliniche generali senza significative comorbidità o in presenza di un tumore localmente avanzato inoperabile, allorquando si voglia ottenere una retrostadiazione della neoplasia ed un successivo recupero al trattamento chirurgico (70) (**Livello di evidenza 1+**).

Alcuni studi clinici randomizzati di fase III hanno valutato la possibilità di sostituire il cisplatino con l'oxaliplatino. Lo studio REAL-2, che ha randomizzato 1002 pazienti, ha dimostrato la non-inferiorità in termini di OS della sostituzione del cisplatino con l'oxaliplatino (HR 0.92) (72) (**Livello di evidenza 1++**). 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 (solo un trend non significativo a favore del regime 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; inoltre nel sottogruppo di pazienti anziani il regime FLO ha comunque prodotto un vantaggio significativo di PFS (73) (**Livello di evidenza 1+**). 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, p = 0.04) e PFS (HR:0.88; p = 0.02) ottenuto con l'oxaliplatino (74). Complessivamente considerati questi risultati supportano una equivalente efficacia tra cisplatino ed oxaliplatino nei regimi per la malattia avanzata.

E' stata inoltre valutata la possibilità di sostituire l'infusione continua del 5-FU con la capecitabina. Lo studio REAL-2 ha evidenziato la non-inferiorità in termini di OS della sostituzione del 5-FU IC con la capecitabina (HR 0.86) (72) (**Livello di evidenza 1++**). Lo studio ML17032 che ha randomizzato 316 pazienti tra il regime FP (5FU IC e CDDP) o XP (Capecitabina e CDDP) ha invece mostrato la non inferiorità in termini di PFS della sostituzione del 5-FU IC con la capecitabina (HR 0.81) (75) (**Livello di evidenza 1++**). Una successiva metanalisi 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, p=0,027) (76). 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.

L'efficacia e la sicurezza di S-1 rispetto al 5-FU sono state valutate nello studio internazionale FLAGS che ha randomizzato 1053 paziente a ricevere una delle due fluoropirimidine in combinazione con il cisplatino. Lo studio dimostra una non inferiorità di S-1 rispetto al 5-FU con una minore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (77) (**Livello di evidenza 1+**).

I regimi contenenti irinotecano in associazione al 5FU sono stati valutati come alternativa all'associazione di 5FU e CDDP in virtù del favorevole profilo di tollerabilità: tuttavia al momento mancano studi di confronto che abbiano evidenziato un vantaggio in termini di efficacia rispetto ai trattamenti considerati standard. In particolare lo studio randomizzato di fase III che ha confrontato la combinazione di irinotecano e 5FU rispetto alla combinazione di CDDP e 5FU non ha raggiunto l'obiettivo primario della superiorità in termini di TTP (5 vs 4.2 mesi; p=0.088) del regime con irinotecano, anche se esistono alcuni bias legati ad un maggior drop out di pazienti nel braccio con cisplatino e 5-FU (78). Pertanto allo stato attuale le combinazioni con irinotecano potrebbero essere utilizzate nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma gastrico metastatico non candidati a ricevere cisplatino (78) (**Livello di evidenza 1+**, assegnato per attrition bias, differenze sistematiche tra i gruppi a confronto nelle perdite al follow-up).

Ad oggi un unico trial ha evidenziato la superiorità di un farmaco biomolecolare in associazione alla chemioterapia di prima linea: si tratta dello studio randomizzato di fase III ToGA condotto in pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo localmente avanzato inoperabile o metastatico che ha dimostrato come l'aggiunta del Trastuzumab ad una 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. Pertanto la combinazione della chemioterapia con cisplatino e fluoropirimidine insieme al Trastuzumab, rappresenta il trattamento di riferimento nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato inoperabile o metastatico HER2 positivi (79) (**Livello di evidenza 1++**).

Sintesi raccomandazioni (terapia malattia avanzata e recidive)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia eseguita in pazienti asintomatici risulta più efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza rispetto alla somministrazione della chemioterapia a comparsa dei sintomi (69).	Positiva forte
A	I regimi di combinazione offrono un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia (69).	Positiva forte
B	L'impiego di regimi a tre farmaci in pazienti in buone condizioni cliniche generali e senza comorbidità significative risulta più efficace rispetto a regimi a due farmaci (69).	Positiva debole
A	La somministrazione di fluoropirimidine orali può sostituire il 5FU, in considerazione della sovrapponibile attività e tollerabilità ed al risparmio di accessi venosi centrali necessari per la somministrazione infusione di 5FU (71,74,75).	Positiva forte
A	La somministrazione di oxaliplatino può sostituire il cisplatino, in considerazione della sovrapponibile efficacia e della minore tossicità rispetto all'impiego del cisplatino (72,73).	Positiva forte
A	I pazienti con tumore che presentano iperespressione e amplificazione di HER-2 devono ricevere una combinazione di Fluoropirimidine/cisplatino e trastuzumab (77).	Positiva forte

6.1 Il trattamento di prima linea nel paziente anziano

Buona parte dei pazienti affetti da carcinoma gastrico giungono alla diagnosi in età avanzata. Dati estratti dal Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) mostrano che il 65,5% dei pazienti con carcinoma gastrico ha una età superiore ai 65 anni, con una età mediana alla diagnosi di 71 anni ed una età mediana al momento del decesso di 74 anni (80,81). Purtroppo, negli studi prospettici l'età (in generale, 65-70 anni) rappresenta uno dei criteri restrittivi di eleggibilità. In una recente meta-analisi, Wagner et al (68) hanno evidenziato come l'età mediana in molti studi è ben al di sotto di quella riportata (64-65 anni) dai partecipanti ad alcuni trial (72,74). In aggiunta a ciò, i pazienti anziani spesso presentano multiple comorbidità, alterazioni delle funzioni d'organo (es. renale, cardiaca) e variazioni funzionali, che ne limitano l'arruolamento negli studi (80,81). Pertanto, considerato che la popolazione anziana non è sufficientemente rappresentata negli studi clinici, appare difficoltoso trasferire nella pratica clinica le raccomandazioni riguardanti i benefici della chemioterapia palliativa in questa popolazione di pazienti.

Alcuni studi di fase II hanno valutato l'impiego di un trattamento palliativo, in generale fluoropirimidine associate ad oxaliplatino (82-85) o irinotecan (86), ma al momento mancano studi prospettici.

Una analisi combinata condotta su 1080 pazienti arruolati all'interno di 3 studi clinici randomizzati (87) suggerisce come i pazienti anziani trattati con chemioterapia per lo stadio avanzato possano conseguire simili benefici rispetto alla popolazione più giovane, in termini di risposta sintomatica, tasso di risposte e sopravvivenza senza incidere in modo significativo sulla tossicità (87) (**Livello di evidenza 3**).

La sovrapponibilità in termini di efficacia e la migliore tollerabilità dell'oxaliplatino nei confronti del cisplatino sono evidenze oramai ben consolidate in letteratura (69,70). Nel sottogruppo di pazienti anziani (>65 anni) con carcinoma gastrico avanzato, uno studio del gruppo AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische

Onkologie) (74) ha potuto dimostrare un miglioramento del tasso di risposte (41,3% versus 16,7%; $p=0.012$), della sopravvivenza libera da progressione (PFS) (6,0 versus 3,1 mesi; $p=0.029$) e della sopravvivenza globale (13,9 mesi versus 7,2 mesi (log-rank test, $p=0.081$; Wilcoxon test, $p=0.02$) con un trattamento a base di oxaliplatino (5-fluorouracile, leucovorin, oxaliplatino; FLO) rispetto ad un trattamento contenente cisplatino (5-fluorouracile, leucovorin, cisplatino; FLP). La dimensione campionaria dei pazienti anziani nello studio ($n=94$), l'assenza di una valutazione preordinata di questo gruppo di pazienti ed il mancato raggiungimento dell'obiettivo primario (PFS) sulla popolazione globale sono i limiti principali di questo studio (**Livello di evidenza 1-**).

I risultati di questo studio sono in linea con quanto osservato in altri studi di fase II, che indicano che i regimi di trattamento FOLFOX e sue modificazioni sono ben tollerati ed attivi nei pazienti anziani con carcinoma gastrico (82-84), anche in presenza di comorbidità (85).

In una ulteriore meta-analisi degli studi REAL-2 e ML17032 (75), il cui obiettivo era quello di valutare il ruolo della capecitabina in sostituzione del 5-fluorouracile, 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; $p=0.0026$). Nell'analisi sono stati valutati pazienti con diversa istologia (adenocarcinomi, carcinomi squamosi) e sede del tumore primitivo (esofago, giunzione esofago-gastrica, stomaco) (75) (**Livello di evidenza 1+**).

Il gruppo AIO (88) ha inoltre valutato l'aggiunta di un terzo farmaco, il docetaxel (regime FLOT), alla combinazione FLO, nei pazienti anziani (≥ 65 anni) affetti da carcinoma gastroesofageo localmente avanzato e metastatico. In questo studio randomizzato di fase II sono stati arruolati 143 pazienti. Il regime 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. Come era prevedibile, il regime a tre farmaci ha comportato un maggiore tossicità del trattamento, in termini di alopecia ($p<0.001$), neutropenia ($p<0.001$), diarrea ($p=0.006$) e nausea ($p=0.029$), senza peraltro comportare un significativo incremento di neutropenia complicata, percentuale di eventi avversi seri, durata dei trattamenti, sospensione del trattamento per tossicità e morti correlate al trattamento stesso. Inoltre, con l'aggiunta del docetaxel non si è registrato un significativo deterioramento dei parametri della qualità di vita (89) (**Livello di evidenza 1+**).

Considerato che l'estrapolazione di informazioni da meta-analisi o sottogruppi di studi prospettici deve essere effettuata con molta cautela, è auspicabile per il futuro il disegno di studi realizzati ad hoc per questa popolazione, tenendo in considerazione anche le comorbidità dei pazienti da arruolare, la tollerabilità al trattamento e l'impatto sulla qualità di vita.

Sintesi raccomandazioni (trattamento di prima linea nel paziente anziano)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Regimi a base di oxaliplatino e 5-fluorouracile possono essere considerati nel paziente anziano (≥ 65 anni) nell'ambito di una valutazione multidimensionale che definisca i soggetti "fit" e con un attento monitoraggio della tossicità (78,79,85).	Positiva debole
B	La capecitabina può sostituire il 5-fluorouracile in presenza di care-giver ed in assenza di insufficienza renale (74).	Positiva debole
D	L'irinotecan può essere un'alternativa all'impiego dell'oxaliplatino (84).	Positiva debole

6.2 Chemioterapia di seconda linea

Praticare un trattamento chemioterapico di seconda linea è oramai consuetudine accettata in molte realtà, anche se la percentuale dei pazienti trattata varia in relazione al paese d'origine (le percentuali sono più elevate nei paesi asiatici e più basse nei paesi occidentali e, soprattutto, nel continente americano). Dopo numerose esperienze in studi di fase II, solo recentemente tre studi randomizzati di fase III hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza a favore della chemioterapia di seconda linea rispetto alla migliore terapia di supporto (best supportive care, BSC).

Nel primo di questi studi (90), il trattamento chemioterapico prevedeva l'impiego dell'irinotecan alla dose di 250 mg/m², da ripetere ogni 3 settimane. Lo studio è stato interrotto per lo scarso arruolamento dopo 4 anni dal suo inizio e con solo 40 pazienti randomizzati. Nonostante questo importante limite, l'obiettivo della sopravvivenza globale è stato raggiunto con una mediana di 2,4 mesi per il braccio BSC e di 4,0 mesi per il braccio di trattamento (p=0.012) (90) (**Livello di evidenza 1++**).

Il secondo studio (91) ha previsto un arruolamento di più grosse dimensioni (n=202). I pazienti, già trattati con 1-2 linee di chemioterapia contenenti fluoropirimidine e platino-derivati, hanno ricevuto, con una proporzione di 2:1, BSC + chemioterapia (docetaxel 60 mg/m², ogni 3 settimane, o irinotecan 150 mg/m², ogni 2 settimane, a discrezione dello sperimentatore) o la sola BSC. Il trattamento chemioterapico ha permesso di migliorare la sopravvivenza globale (5,3 mesi versus 3,8 mesi per la sola BSC; p=0.007), con una riduzione del rischio di morte di circa il 35%. Gli Autori non hanno rilevato differenze significative tra docetaxel ed irinotecan (5.2 v 6.5 months; p=0.116). Va, comunque, sottolineato che lo studio è stato condotto su una popolazione coreana. Pertanto, non è possibile estendere i risultati dello studio al di fuori del mondo asiatico considerata l'evidenza di una diversa biologia tumorale tra pazienti asiatici e quelli occidentali. Inoltre, sebbene si tratti di uno studio randomizzato controllato, sia i pazienti che gli sperimentatori erano a conoscenza del braccio di assegnazione ed una piccola minoranza di pazienti nel braccio BSC hanno poi ricevuto il trattamento chemioterapico. Come in tutti gli studi che prevedano l'impiego di una BSC, vi è il problema pratico della difficoltà di standardizzare la miglior terapia di supporto (91) (**Livello di evidenza 1++**).

Infine, recentemente Ford e Colleghi (92) hanno riportato i risultati di uno studio europeo, multicentrico, il COUGAR-2. Sono stati randomizzati 168 pazienti in progressione entro 6 mesi dal termine di un trattamento di prima linea con fluoropirimidine e platino. Lo studio ha arruolato pazienti con adenocarcinoma esofageo, della giunzione gastroesofagea e gastrico e non è stato disegnato per dimostrare il miglioramento della sopravvivenza in base alla diversa sede del tumore primitivo. I pazienti hanno ricevuto il docetaxel alla dose di 75 mg/m² per un massimo di 6 cicli in aggiunta al controllo attivo dei sintomi (active symptom control, ACS) o il solo ACS. I pazienti trattati con docetaxel hanno riportato una migliore sopravvivenza globale rispetto a quelli trattati con solo ACS (5, 2 mesi versus 3,6 mesi; HR 0.67, 95% C.I., 0.49-0.92; p = 0.01) ed un miglioramento significativo di alcuni sintomi, come dolore, nausea/vomito, stipsi, disfagia, senza alterare la valutazione globale della qualità di vita. Nuovamente, occorre riportare che si tratta di uno studio in aperto, inevitabile anche per le possibili tossicità, come l'alopecia, correlate all'impiego del docetaxel e la necessità di somministrare steroidi ad ogni ciclo di chemioterapia. Anche in questo caso non è stato possibile escludere il problema pratico di standardizzare il trattamento per il controllo dei sintomi (92) (**Livello di evidenza 1+**).

Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi di questi studi randomizzati (93). Gli autori hanno evidenziato una significativa riduzione del rischio di morte (HR = 0.64; I.C. 95%, 0,52-0,79; p <0.0001) con l'aggiunta della chemioterapia alla BSC. Sia il docetaxel che l'irinotecan hanno dimostrato il loro vantaggio in seconda linea, rappresentando una opzione terapeutica per i pazienti eleggibili per una terapia di salvataggio (93) (**Livello di evidenza 1++**).

Uno studio asiatico di fase III ha confrontato l'efficacia di un trattamento chemioterapico di seconda linea con irinotecan verso un trattamento con paclitaxel settimanale in 223 pazienti con adenocarcinoma gastrico avanzato progrediti dopo fluoropirimidine e platino, dimostrando una simile efficacia tra i due trattamenti e concludendo quindi che entrambe le opzioni sono valide (94) (**Livello di evidenza 1+**, assegnato per open label design).

Tra i vari farmaci biologici, il ramucirumab, un anticorpo monoclonale antagonista del VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2), è l'unico ad aver dimostrato un vantaggio di sopravvivenza (95) nel trattamento di seconda linea. Lo studio randomizzato REGARD di fase III, internazionale, multicentrico, in cieco, ha previsto l'arruolamento di 355 pazienti di età 24-87 anni con carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea, che hanno ricevuto ramucirumab alla dose di 8 mg/kg o placebo, ogni 2 settimane, in aggiunta alla BSC. La mediana di sopravvivenza è risultata pari a 5,2 mesi a favore del ramucirumab rispetto ai 3,8 mesi del gruppo che ha ricevuto il placebo (HR = 0,776; I.C. 95%, 0,603-0,998; p = 0,047). A parte la percentuale di ipertensione, prevalente nel braccio ramucirumab, non sono state osservate differenze significative di percentuale di altri eventi avversi tra i due bracci di trattamenti. Il farmaco non è stato ancora approvato da AIFA in Italia (**Livello di evidenza 1++**).

L'utilizzo di Ramucirumab è stato valutato anche in combinazione a Paclitaxel settimanale verso la sola chemioterapia nello studio RAINBOW in 665 pazienti con adenocarcinoma gastrico avanzato pretrattati. L'aggiunta di Ramucirumab ha prodotto un incremento della sopravvivenza globale (HR: 0,807; I.C. 95%: 0,678-0,962; p=0,0169) e della sopravvivenza libera da progressione (HR:0,635; I.C.95%: 0,536-0,752; p<0,0001) aumentando però la tossicità in particolare in termini di neutropenie di grado 3-4 ma non febbrili e di ipertensione (96) (**Livello di evidenza 1++**).

Recentemente sono stati presentati anche i dati di un altro studio di fase III che ha valutato l'utilizzo di apatinib, un inibitore dell'attività tirosin-chinasica di VEGFR-2, verso placebo in pazienti con adenocarcinoma gastrico avanzato pretrattati; lo studio dimostra l'efficacia di apatinib nel prolungare la sopravvivenza globale e libera da progressione di malattia (97). Anche apatinib comunque non è al momento approvato in Italia.

Alcuni fattori predittivi possono aiutare a selezionare i pazienti che meglio si avvantaggiano da un trattamento di seconda linea: il performance status, il valore basale dell'emoglobina ed il tempo a progressione della prima linea di chemioterapia (98-100). Utilizzando altre variabili, come il CEA ed il numero di sedi metastatiche, è possibile definire gruppi di pazienti a buona prognosi (assenza di fattori di rischio), che presentano sopravvivenze dall'inizio del trattamento di seconda linea simili a quelle riportate con trattamenti di prima linea.

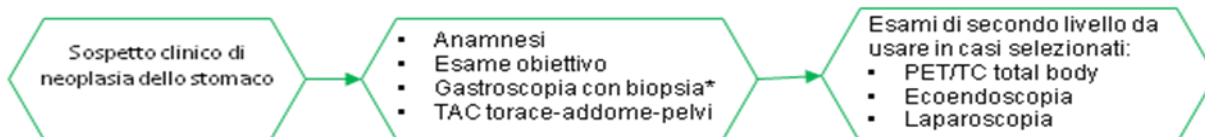
Sintesi raccomandazioni (chemioterapia di seconda linea)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La chemioterapia di seconda linea dovrebbe essere considerata nei pazienti in buone condizioni cliniche generali (PS 0-1) in progressione di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea (88-91).	Positiva Forte
D*	La scelta del trattamento chemioterapico di seconda linea dipende dal trattamento praticato in prima linea (88-91).	Positiva Debole

*opinione espressa dal panel.

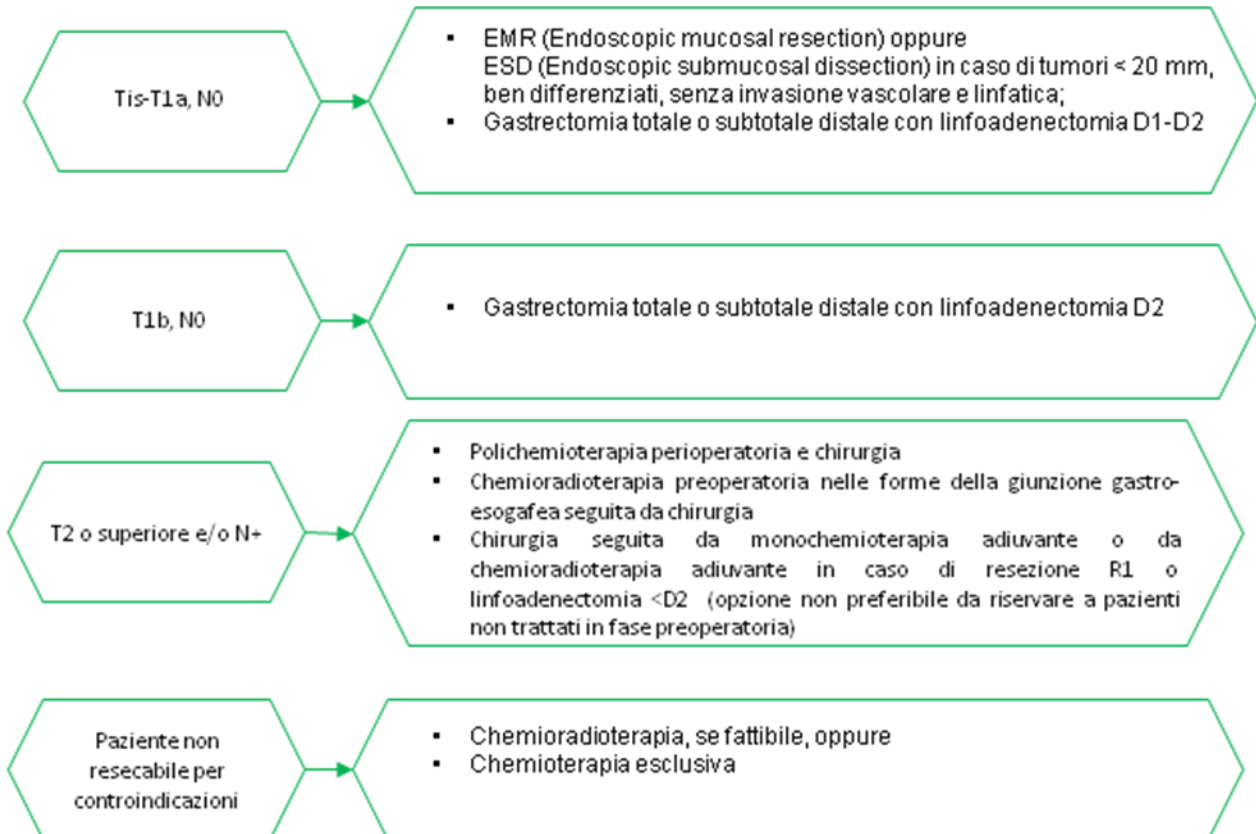
7. Figure

7.1 Diagnosi e Stadiazione

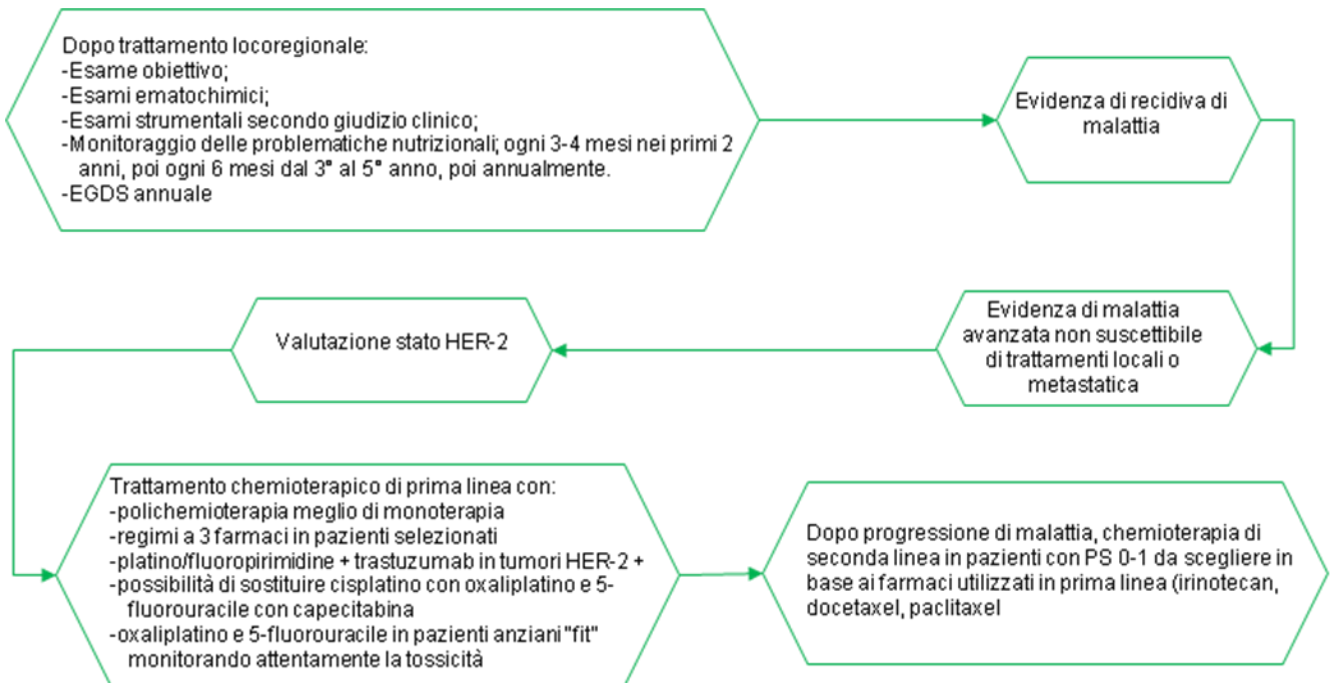


***in caso di malattia metastatica, deve prevedere la valutazione dello stato di HER-2 come da specifiche linee guida**

7.2 Trattamento malattia localizzata



7.3 Follow up e trattamento malattia metastatica o recidiva



8. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1: Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II-III, è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia perioperatoria rispetto al solo intervento chirurgico?						
RACCOMANDAZIONE:						
In pazienti con carcinoma gastrico in stadio II-III, un trattamento chemioterapico preoperatorio può essere utilizzato						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <p>Gli studi disponibili dimostrano l'efficacia di un trattamento chemioterapico perioperatorio a base di cisplatino nell'aumentare la sopravvivenza dei pazienti verso sola chirurgia senza evidenziare incrementi di morbilità e mortalità per i pazienti.</p> <p>Tuttavia, negli studi disponibili era incluso un gruppo di pazienti affetto da neoplasia della giunzione gastroesofagea, non vi era un confronto con un braccio di trattamento adiuvante postoperatorio e la qualità della chirurgia sembrava limitata.</p>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	4			4		
Implicazioni per le ricerche future: <p>Il ruolo del trattamento perioperatorio andrebbe confermato in casistiche di pazienti costituite esclusivamente da carcinomi gastrici e con una migliore stadiazione preoperatoria al fine di selezionare una popolazione più omogenea. Inoltre l'impatto della chemioterapia perioperatoria appare simile a quello di un trattamento chemioradioterapico preoperatorio o postoperatorio e dovrebbe essere confrontato con queste metodiche in adeguati studi randomizzati. Inoltre resta da definire in questo setting il ruolo del trastuzumab in associazione alla chemioterapia per i pazienti con carcinoma gastrico HER-2 positivo.</p>						
Qualità delle Evidenze <p>La qualità delle evidenze è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: In entrambi gli studi considerati vi è un possibile bias d'analisi poichè non viene specificata la schedula di follow-up e un possibile bias di accertamento per la mancanza di mascheramento dell'outcome assessor. Inoltre potrebbe esistere un problema di indirectness poichè sono stati arruolati anche pazienti con neoplasie del terzo inferiore dell'esofago o della giunzione gastro-esofagea</p>						
Qualità globale delle evidenze: BASSA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

9. Bibliografia

1. J. Ferlay et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765–81;
2. I numeri del cancro in Italia. AIOM-AIRTUM 2013;
3. Sant M et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991;
4. Okines A et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010; suppl 5: v50-v54;
5. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition (UICC). 2010;
6. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1122-1134
7. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. Validation of the new AJCC TNM staging system for gastric cancer in a large cohort of patients (n = 2,155): Focus on the T category. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:779-785.
8. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101-112.
9. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011; 14:113-123.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.
11. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 988–992.
12. Nitti D, Marchet A, Mocellin S, et al. Prognostic value of subclassification of T2 tumours in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96:398-404.
13. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer : 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439-449.
14. 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.
15. 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.
16. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10:1-11.
17. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno R. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol* 2006; 41:929-942.
18. 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.
19. Zhang CH, Zhan WH, He YL, et al. Spleen preservation in radical surgery for gastric cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1312-1319.
20. Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer : a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies. *Ann Surg* 2012; 255:446-456.
21. Al-Shammaa HAH, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1159-1166.
22. 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.
23. 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
24. 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.
25. Nitti D, Marchet A, Belluco C, Olivieri M, Ambrosi A, Mammano E, Lise M. Ratio between metastatic and examined lymph nodes is an independent prognostic factor after D2 resection for gastric cancer: analysis of a large European monoinstitutional experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 0:1077-1085
26. 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
27. 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

28. 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
29. Lutz MP, Zalcborg JR, Ducreux M, et al.: Highlights of the EORTC ST. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer – Differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2941-2953.
30. 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
31. Han DS, Suh YS, Kong SH, et al. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer. *JCO* 2012; 30:3834-3840.
32. 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.
33. 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.
34. Kim HH, Han SUH, 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
35. Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:1131-8.
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. Kang YK1, Chang HM, Yook JH, Ryu MH, Park I, Min YJ, Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy (AMC0201) *Br J Cancer.* 2013 Apr 2;108(6):1245
41. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):11-20.
42. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. 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
43. Ronellenfitsch U1, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, Burmeister B, Kelsen D, Niedzwiecki D, Schuhmacher C, Urba S, van de Velde C, Walsh TN, Ychou M, Jensen K. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013 Oct;49(15):31
44. Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16:868-874
45. Kim S, et al. 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.* 2005 Dec 1;63(5):1279-85.
46. Walsh TN et al, A Comparison Of Multimodal Therapy And Surgery For Esophageal Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996 AUG 15;335(7):462-7.
47. 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.
48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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*.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Smalley, S. R., J. K. Benedetti, D. G. Haller, S. A. Hundahl, N. C. Estes, J. A. Ajani, L. L. Gunderson, B. Goldman, J. A. Martenson, J. M. Jessup, G. N. Stemmermann, C. D. Blanke and J. S. Macdonald (2012). "Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection." *J Clin Oncol* 30(19): 2327-2333.
 58. Shridhar, R., G. W. Dombi, S. E. Finkelstein, K. L. Meredith and S. E. Hoffe (2011). "Improved survival in patients with lymph node-positive gastric cancer who received preoperative radiation: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database." *Cancer* 117(17): 3908-3916.
 59. Min C., Bangalore S., Jhavar S., Guo Y., Nicholson J., Formenti S.C., Leichman L.P., Du K.L. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology*, 2014, 86 (2), 79-85.
 60. Dikken, J. L.; Coit, D. G.; Baser, R. E.; Gonen, M.; Goodman, K. A.; Brennan, M. F.; Jansen, E. P.; Boot, H.; van de Velde, C. J.; Cats, A.; Verheij, M., Performance of a nomogram predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric cancer in patients receiving postoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88 (3), 624-9.
 61. Kattan, M. W.; Karpeh, M. S.; Mazumdar, M.; Brennan, M. F., Postoperative nomogram for disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (19), 3647-50.
 62. Zhang, Z. X., X. Z. Gu, W. B. Yin, G. J. Huang, D. W. Zhang and R. G. Zhang (1998). "Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)-report on 370 patients." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42(5): 929-934.
 63. Stahl, M., M. K. Walz, M. Stuschke, N. Lehmann, H. J. Meyer, J. Riera-Knorrenschild, P. Langer, R. Engenhart-Cabillic, M. Bitzer, A. Konigsrainer, W. Budach and H. Wilke (2009). "Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction." *J Clin Oncol* 27(6): 851-856.
 64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4; 362(9):858-9.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Ajani JA, Buyse M, Lichinister M, et al. Combination of cisplatin/S-1 in the treatment of patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Results of noninferiority and safety analyses compared with cisplatin/5-fluorouracil in the First-Line Advanced Gastric Cancer Study. *Eur J Cancer* 2013; 49:3616-3526
78. 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
79. 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
80. Repetto L, Balducci L. A case for geriatric oncology. *Lancet Oncol.* 2002 May;3(5):289-97. PMID: 12067806
81. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA, Tranchand B, Shapira I, Aapro M; International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce. International society of geriatric oncology chemotherapy taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients – an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol.* 2007 May 10;25(14):1832-43. PMID: 17488981
82. 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
83. Nardi M, Azzarello D, Maisano R, Del Medico P, Giannicola R, Raffaele M, Zavettieri M, Costarella S, Falzea A. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother.* 2007 Feb;19(1):85-9. PMID: 17309856
84. Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, Yang XG, Guan F, Fu Z, Wang MY. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for

- elderly patients with advanced gastric cancer. *Am J Clin Oncol*. 2008 Jun;31(3):259-63. doi: 10.1097/COC.0b013e31815d43ee. PMID: 18525305
85. Catalano V, Bisonni R, Graziano F, Giordani P, Alessandrini P, Baldelli AM, Casadei V, Rossi D, Fedeli SL, D'Emidio S, Giustini L, Fiorentini G. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy for metastatic gastric cancer in elderly patients with associated diseases. *Gastric Cancer*. 2012 Oct 11. [Epub ahead of print] PMID: 23065042
 86. Fonck M, Brunet R, Becouarn Y, Legoux JL, Dauba J, Cany L, Smith D, Auby D, Terrebonne E, Traissac L, Mertens C, Soubeyran P, Bellera C, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S. Evaluation of efficacy and safety of FOLFIRI for elderly patients with gastric cancer: a first-line phase II study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Dec;35(12):823-30. doi: 10.1016/j.clinre.2011.08.002. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21907007
 87. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, Harper P, Iveson T, Nicolson M, Hickish T. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(7):827-34. Epub 2006 Feb 8. PMID: 16466913
 88. 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
 89. Kripp M, Al-Batran SE, Rosowski J, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Hofheinz RD. 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. doi: 10.1007/s10120-013-0242-1. Epub 2013 Feb 28. PubMed PMID: 23455717.
 90. 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
 91. 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
 92. 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
 93. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, Kim TY, Lee KW, Baek SK, Kim TY, Ryu MH, Nam BH, Zang DY. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2850-4. doi: 10.1093/annonc/mdt351. Epub 2013 Aug 13. PubMed PMID: 23942775.
 94. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4438-4444
 95. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Taberero J; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PubMed PMID: 24094768.
 96. Wilke H, Van Cutsem E, Oh Sh, et al. RAINBOW: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy: Results of a multiple Cox regression analysis adjusting for prognostic factors. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 4076)
 97. Qin S, et al. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s (suppl; abstr 4003)
 98. Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, Vincenzi B, Giordani P, Alessandrini P, Testa E, Tonini G, Catalano G. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer*. 2008 Nov 4;99(9):1402-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6604732. PMID: 18971936

99. Ji SH, Lim DH, Yi SY, Kim HS, Jun HJ, Kim KH, Chang MH, Park MJ, Uhm JE, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK. A retrospective analysis of second-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2009 Apr 9;9:110. doi: 10.1186/1471-2407-9-110. PMID: 19358705
100. Stahl M, Muller C, Koster W, Wilke H. Second-line chemotherapy of advanced disseminated gastric cancer after cisplatin, infusional 5-fluorouracil, folinic acid (PLF): benefit dependent on progression-free interval after first-line chemotherapy. *Onkologie*. 2005 Oct;28(10):499-502. Epub 2005 Sep 19. PMID: 16160395
101. Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi: sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:886-93



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): Porcu Luca

Date: 2012-06-07

Question: Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II-III è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia perioperatoria rispetto al solo intervento chirurgico?

Settings: Ospedali

Bibliography: Ychou, JCO 2011; 13: 1715-1721 Cunningham, New England 2006; 355 (1): 11-20

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Chemioterapia perioperatoria	Solo intervento chirurgico	Relativo (95% CI)	Assoluto		
Overall Survival - Ychou (follow-up mediana 5.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	importante ¹	Non importante	nessuna	71/113 (62.8%)	85/111 (76.6%)	HR 0.69 (0.5 a 0.95)	133 in meno per 1000 (da 18 in meno a 250 in meno)	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA
Progression Free Survival- Ychou (follow-up mediana 5.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	importante ²	Non importante	importante ¹	Non importante	nessuna	71/113 (62.8%)	85/111 (76.6%)	HR 0.65 (0.48 a 0.89)	155 in meno per 1000 (da 41 in meno a 264 in meno)	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA
Resezioni R0- Ychou (follow-up mediana 5.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	importante ¹	Non importante	nessuna	95/102 (93.1%)	81/99 (81.8%)	RR 1.14 (1.02 a 1.27)	115 in più per 1000 (da 16 in più a 221 in più)	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	IMPORTANTE
Overall Survival - Cunningham (follow-up mediana 5.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	importante ⁴	Non importante	nessuna	149/250 (59.6%)	170/253 (67.2%)	HR 0.75 (0.6 a 0.93)	105 in meno per 1000 (da 27 in meno a 184 in meno)	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	CRITICA
Progression Free Survival - Cunningham (follow-up mediana 5.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	importante ⁵	Non importante	importante ⁴	Non importante	nessuna	163/250 (65.2%)	190/253 (75.1%)	HR 0.66 (0.53 a 0.81)	150 in meno per 1000 (da 75 in meno a 230 in meno)	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA
Resezioni R0 - Cunningham (follow-up mediana 5.7 anni)												
1	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	importante ⁴	Non importante	nessuna	169/244 (69.3%)	166/250 (66.4%)	RR 1.04 (0.92 a 1.18)	27 in più per 1000 (da 53 in meno a 120 in più)	⊕⊕⊕⊕ MODERATA	IMPORTANTE

¹ Sono stati arruolati pazienti di ogni stadio T, non solo T2 e T3; la patologia è estesa alla terza sezione dell'esofago o GEJ

² Mancanza di cecità: possibile detection bias

⁴ Sono stati arruolati 131 su 503 (26.0%) pazienti con tumore all'esofago inferiore o giunzione gastroesofagea

⁵ Mancanza di cecità: possibile detection bias; schedula di follow-up non specificata: possibile bias in sede di analisi (right imputation)