



Linee guida

NEOPLASIE DELLO STOMACO

Edizione 2016



Coordinatore	Carlo Barone	Oncologia Medica - Univ. Cattolica Del S. Cuore - Roma
Segretario	Antonia Strippoli	Oncologia Medica - Policlinico A. Gemelli - Università Sacro Cuore - Roma
Estensori	Vincenzo Catalano	Oncologia Medica - A. O. San Salvatore - Pesaro
	Ferdinando De Vita	Oncologia Medica - II Università - Napoli
	Maria Di Bartolomeo	Oncologia Medica 2 - Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano
	Donato Nitti	Clinica Chirurgica II - Università degli Studi - Padova
	Carmelo Pozzo	Oncologia Medica - Policlinico A. Gemelli - Università Sacro Cuore - Roma
	Mario Scartozzi	Oncologia - A.O. Univesitaria - Monserrato (CA)
	Vincenzo Valentini	Radioterapia 1 - Policlinico Univesitario A.Gemelli Università Cattolica S.Cuore - Roma
Revisori	Bruno Annibale	SIGE Gastroenterologia - Azienda Ospedaliera - Univesitaria S. Andrea - Roma
	Antonino De Paoli	AIRO Radioterapia - C.R.O. - Aviano (PN)
	Alfredo Falcone	AIOM A.O. Univesitaria Pisana - Pisa
	Roberto Fiocca	SIAPEC Anatomia Patologica Univesitaria - A.O. S. Martino IRCCS - Genova
	Alfredo Garofalo	SICO Chirurgia Oncologica - I.F.O. - Roma
	Luca Saragoni	SIAPEC Anatomia Patologica - Forlì

Indice

1.	Dati Epidemiologici.....	10
2.	Aspetti correlati alla prevenzione	10
3.	Inquadramento diagnostico.....	11
4.	Correlazioni clinico-biologiche	11
5.	Trattamento della malattia iniziale	12
5.1	Chirurgia.....	12
5.1.a	Early Gastric Cancer (EGC)	12
5.1.b	Il carcinoma gastrico T2-4a o N+.....	12
5.1.c	Il carcinoma gastrico T4b	15
5.1.d	La carcinosi peritoneale.....	16
5.2	Terapia adiuvante e neoadiuvante.....	17
5.2.a	Chemioterapia adiuvante	17
5.2.b	Chemioterapia perioperatoria	17
5.2.c	Radioterapia adiuvante	18
5.2.d	Radiochemioterapia adiuvante	18
5.2.e	Radiochemioterapia neoadiuvante.....	19
6.	Gestione del follow up.....	20
7.	Trattamento della malattia avanzata e delle recidive.....	21
7.1	Il trattamento di prima linea	21
7.2	Il trattamento di prima linea nel paziente anziano.....	24
7.3	Chemioterapia di seconda linea	25
8.	Figure	28
9.	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	30
10.	Bibliografia	31

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
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 delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	<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 epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di 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>

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

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

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	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+

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

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

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

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

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

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

Raccomandazioni chiave

Chirurgia

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	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 (21).	Positiva forte
Alta	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 (26).	Positiva forte
Alta	La linfadenectomia ottimale è rappresentata dalla D2 e dovrebbe comprendere almeno 16 linfonodi (18,19). La linfadenectomia più estesa (D2+) non offre significativi vantaggi terapeutici.	Positiva forte
Moderata	La resezione gastrica laparoscopica dovrebbe essere effettuata solo in centri ad alto volume di attività e trova indicazione soprattutto nell'EGC (35).	Positiva forte
Moderata	Per i tumori localmente avanzati può essere presa in considerazione una chirurgia allargata (29,30) integrata da un trattamento medico preoperatorio (vedi paragrafo 5.2.b).	Positiva debole
Bassa	La chemio-ipertermia dopo citoriduzione non dovrebbe essere proposta per pazienti con carcinosi peritoneale al di fuori di studi clinici controllati (45).	Negativa debole

Chemioterapia adiuvante e perioperatoria

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	I pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III), sottoposti a gastroresezione associata a linfadenectomia D2 devono essere trattati con una monochemioterapia adiuvante contenente fluoropirimidine (46-48).	Positiva forte
Alta	I pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III), sottoposti a gastroresezione associata a linfadenectomia D2, possono essere trattati con uno schema con capecitabina e oxaliplatino (48).	Positiva debole
Bassa	I pazienti affetti da neoplasia gastrica localmente avanzata (T3 o N+ clinico) possono essere trattati prima della resezione gastrica con chemioterapia perioperatoria con regimi contenenti fluoropirimidine e platino derivati (52-54).	Positiva debole

Radioterapia adiuvante e neoadiuvante

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

Gestione del follow up

Procedura	Raccomandazione	Qualità delle evidenze	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 (78)	Molto bassa	Positiva forte
Esami ematochimici (Hb, sideremia, funzionalità epatica e renale, CEA)	Ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 5 anni (78)	Molto bassa	Positiva debole
TAC torace-addome	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva (77)	Moderata	Positiva forte
EGDS	La EGDS potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.	Molto bassa	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia e dumping syndrome). Controllo della tossicità renale tardiva nei pazienti sottoposti anche a radioterapia.	Molto bassa	Positiva forte
Interruzione del FU	Interruzione del follow-up specialistico dopo cinque anni.	Molto bassa	Positiva forte
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono “sconsigliati”: TC-PET con FdG; scintigrafia ossea	Molto bassa	Positiva forte

Trattamento malattia avanzata e recidive

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La chemioterapia effettuata in pazienti asintomatici risulta più efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza rispetto alla somministrazione della chemioterapia a comparsa dei sintomi (80).	Positiva forte
Alta	I regimi di combinazione offrono un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia (79).	Positiva forte

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	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 (79,81).	Positiva debole
Alta	La somministrazione di fluoropirimidine orali può sostituire il 5FU, in considerazione della sovrapponibile attività e tollerabilità e del risparmio di accessi venosi centrali necessari per la somministrazione infusione di 5FU (83,86-88).	Positiva forte
Alta	La somministrazione di oxaliplatino può sostituire il cisplatino, in considerazione della sovrapponibile efficacia e della minore tossicità rispetto all'impiego del cisplatino (83-85).	Positiva forte
Alta	I regimi con irinotecano e fluorouracile rappresentano una delle opzioni terapeutiche nel trattamento della neoplasia in fase avanzata (89-91).	Positiva forte
Alta	I pazienti con tumore che presenta iperespressione e amplificazione di HER-2 devono ricevere una combinazione di Fluoropirimidine/cisplatino e trastuzumab (92).	Positiva forte

Trattamento di prima linea nel paziente anziano

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Regimi a base di oxaliplatino e 5-fluorouracile possono essere considerati nel paziente anziano (≥ 65 anni) con un attento monitoraggio della tossicità (98-101).	Positiva debole
Moderata	La capecitabina può sostituire il 5-fluorouracile in presenza di care-giver ed in assenza di insufficienza renale (87).	Positiva debole
Molto bassa	L'irinotecan in combinazione con il 5-fluorouracile può essere utilizzato nel paziente anziano (102).	Positiva debole

Chemioterapia di seconda linea

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La chemioterapia di seconda linea deve essere considerata nei pazienti in buone condizioni cliniche generali (PS 0-1) in progressione di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea (108-112).	Positiva Forte
Alta	L'associazione Ramucirumab e paclitaxel può essere considerata il nuovo standard terapeutico nel trattamento di seconda linea (113-115). I pazienti non eleggibili per l'associazione con paclitaxel (es. ridotta riserva midollare, neuropatia, ecc) possono giovare del trattamento con solo ramucirumab (113).	Positiva Forte

1. Dati Epidemiologici

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

In Italia si stimano circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico nel 2014 e circa 10.000 decessi (3). Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi, è al quinto posto come incidenza negli uomini (5% di tutti i tumori negli uomini) ed al sesto posto nelle donne (3% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 7% circa dei decessi il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione di incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne (oltre -3%/anno come variazione in incidenza e -3,5%/anno come variazione in mortalità in entrambi i sessi). Esiste anche in Italia una notevole variazione geografica sull'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 all'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 la 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 biotipico da gastroscopia, su resezione endoscopica (EMR/ESD) o chirurgia (4).

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

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

Le procedure di valutazione iniziale dovrebbero comprendere:

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

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

L'ecografia endoscopica si è rivelata utile nel determinare l'estensione distale e prossimale del tumore e lo stadio T soprattutto nelle neoplasie prossimali. Tale esame può essere utile anche nella valutazione dello stadio N, mentre 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 una malattia metastatica peritoneale (4,9,11).

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

4. Correlazioni clinico-biologiche

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

Forse meno affascinante, ma sicuramente di più immediata comprensione l'ipotesi di lavorare su classificazioni clinico-patologiche, che potrebbero essere applicabili in maniera più immediata e ripetibile. In particolare la suddivisione per sede di origine della neoplasia (prossimale vs. distale) e per istotipo (intestinale vs. diffuso), potrebbe già consentire l'individuazione di categorie distinte di pazienti. In

quest'ottica è stata proposta la possibilità di distinguere neoplasie ad istotipo diffuso (indipendentemente dalla loro sede di origine all'interno dello stomaco), neoplasie ad istotipo intestinale localizzate in sede prossimale e neoplasie ad istotipo intestinale localizzate in sede distale. Anche in questo caso risulta comunque necessaria la validazione prospettica di queste categorie ed una più attenta analisi dell'impatto prognostico e terapeutico (13,14).

5. Trattamento della malattia iniziale

5.1 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 (Early Gastric Cancer, EGC), di un cancro avanzato (AGC), di un cancro avanzato con diffusione agli organi circostanti (T4b) o con carcinosi peritoneale.

5.1.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 (15). 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 (15-17).

Nei casi di EGC che non presentino le caratteristiche istologiche o stadiative di cui sopra, è indicato un intervento chirurgico di resezione gastrica. La gastroscezione totale o subtotale distale con un margine libero di almeno 2 cm ed una linfadenectomia D1+ viene considerato il trattamento chirurgico di scelta (18). 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 (16,17). 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 (18).

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+.

5.1.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 (4).

Per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro la gastrosesezione subtotale distale viene considerata l'intervento di scelta (21,22) ed è indicata anche per le lesioni del terzo medio a condizione che il margine di resezione prossimale macroscopicamente libero da malattia sia 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 (23,24). 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 (21), 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 (5). 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 gastrosesezione 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 gastrosesezione per ulcera) (25).

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

La splenectomia

I pazienti sottoposti a splenectomia vanno incontro ad un maggior numero di complicanze post-operatorie e ad una maggiore mortalità post-operatoria rispetto a quelli trattati con conservazione della milza (26). Inoltre le percentuali di sopravvivenza dei pazienti splenectomizzati sono inferiori rispetto a quelle dei pazienti non sottoposti a splenectomia (27,28). 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 (26-30). 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 pancreatectomia distale vanno evitate.

La linfoadenectomia

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 (31-34).

Nella classificazione AJCC/UICC viene raccomandata l'asportazione di almeno 16 linfonodi, necessaria per poter classificare un paziente N3b: una linfoadenectomia limitata ai soli linfonodi perigastrici (D1), gruppo 1 della classificazione JRS GC, non consente una stadiazione accurata dei pazienti (8,10). La linfoadenectomia 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).

Pertanto la linfoadenectomia 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 curativa nei tumori ad estensione loco-regionale (18,19). Una recente meta-analisi dimostra vantaggi significativi in termine sopravvivenza della linfoadenectomia D2 rispetto alla D1 (33). Tuttavia questi vantaggi sono limitati alla Disease Specific Survival (DSS) e non valutano gli effetti sulla sopravvivenza di altri fattori, quali ad esempio le terapie mediche adiuvanti.

Una linfoadenectomia 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 linfoadenectomia standard (18,19). In particolare in un recente studio clinico controllato condotto in Giappone non sono stati dimostrati vantaggi terapeutici della linfoadenectomia 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. Inoltre la linfoadenectomia D3 non determina un miglioramento della OS rispetto alla linfoadenectomia D2 (33).

La chirurgia mini-invasiva

I risultati sinora riportati in letteratura dimostrano che la gastroscezione sub-totale distale per ca gastrico può essere realizzata con tecnica laparoscopica (LDG) e che tale metodica, 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 (ODG) (35). In particolare sia studi randomizzati che studi prospettici completati di recente hanno dimostrato che il numero di linfonodi asportati in corso di LDG è simile a quello che si ottiene in corso di ODG. Pertanto in molti paesi orientali la gastroscezione 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 oltre che in termini di morbilità, anche in termini di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia (36). Rimane tuttora da definire se questo approccio offra gli stessi vantaggi nella localizzazione del terzo superiore e nei tumori più avanzati, tuttavia un recente studio clinico controllato retrospettivo, multicentrico condotto su 3000 pazienti evidenzia come i risultati a breve termine (morbilità e mortalità postoperatoria) e a lungo termine (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia) sono sovrapponibili nel gruppo di pazienti sottoposti a LDG ed in quello operati con tecnica aperta (ODG) (37). Questi stessi favorevoli risultati a distanza vengono confermati in due recenti meta-analisi (38,39).

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) (37). 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 (5,8,10). 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) (40).

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 sembra modificarsi con la sola chemioterapia adiuvante.

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

Il periodico esame citologico del liquido peritoneale è clinicamente utile per valutare l'efficacia dell'HIPEC e per definire la prognosi dei pazienti con carcinosi peritoneale (41).

5.1. 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) (5,8). 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 (29,30).

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 (29).

Per le forme localmente avanzate l'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 (29,30).

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 (26,28).

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 (29,30).

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 (29,30).

5.1.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 (10,41).

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 citoriduttiva e la chemioterapia ipertermica intraperitoneale (HIPEC) rappresentano le metodiche proposte per il trattamento delle carcinosi peritoneale sincrona nel paziente non operato. I casi di carcinosi metacrona sono da considerarsi come progressioni di malattia e come tali non suscettibili di questo tipo di trattamento. 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 (42-45) 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 (45).

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

Sintesi raccomandazioni (chirurgia)

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	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 (21).	Positiva forte
Alta	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 (26).	Positiva forte
Alta	La linfadenectomia ottimale è rappresentata dalla D2 e dovrebbe comprendere almeno 16 linfonodi (18,19). La linfadenectomia più estesa (D2+) non offre significativi vantaggi terapeutici.	Positiva forte
Moderata	La resezione gastrica laparoscopica dovrebbe essere effettuata solo in centri ad alto volume di attività e trova indicazione soprattutto nell'EGC (35).	Positiva forte
Moderata	Per i tumori localmente avanzati può essere presa in considerazione una chirurgia allargata (29,30) integrata da un trattamento medico preoperatorio (vedi paragrafo 5.2.b).	Positiva debole
Bassa	La chemio-ipertermia dopo citoriduzione non dovrebbe essere proposta per pazienti con carcinosi peritoneale al di fuori di studi clinici controllati (45).	Negativa debole

5.2 Terapia adiuvante e neoadiuvante

5.2.a Chemioterapia adiuvante

Il ruolo della terapia adiuvante nel carcinoma gastrico operato radicalmente è stato delineato grazie a diverse metanalisi. Particolarmente significativa è quella eseguita dal gruppo GASTRIC (46) su dati individuali. La chemioterapia adiuvante, determina una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18% (HR: 0.82). In altre parole l'incremento assoluto di probabilità di sopravvivenza a cinque anni passa dal 49.5% al 53%.

Tali risultati non hanno, però, 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.

L'effetto della monochemioterapia adiuvante in pazienti operati radicalmente 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) (47). Da sottolineare inoltre il basso rischio di recidiva locale riportato solo nel 3% dei pazienti. 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 (48). Dopo un follow up mediano di 5 anni, la DFS stimata è stata del 68% vs 53% (HR: 0.58), mentre la probabilità di sopravvivenza globale 78% vs 69% (HR: 0.66). Va comunque sottolineato che tali dati sono stati ottenuti su una popolazione asiatica. I risultati di questi due studi hanno permesso la standardizzazione dell'approccio adiuvante nella popolazione asiatica.

Recentemente è stato pubblicato lo studio Intergruppo Italiano di terapia adiuvante (ITACA-S) che ha dimostrato l'assenza di un significativo vantaggio 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 (49). Il 75% della popolazione era stata sottoposta a chirurgia radicale con linfadenectomia D2, questo ha comportato una percentuale di recidiva locale in circa il 10% della popolazione. 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) (50,51). 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.

5.2.b Chemioterapia perioperatoria

La difficoltà a delineare l'effetto di un trattamento adiuvante in pazienti operati radicalmente, soprattutto nella popolazione occidentale, e la scarsa tollerabilità della polichemioterapia ha indotto a studiarne l'approccio perioperatorio. Infatti due studi randomizzati (studio inglese MAGIC e francese FNLCC/FFC) (52,53) hanno valutato l'efficacia della chemioterapia somministrata prima e dopo la chirurgia rispetto alla sola chirurgia. In ambedue gli studi lo schema chemioterapico prevedeva una combinazione di fluorouracile e derivati del cisplatino. La chemioterapia somministrata in fase perioperatoria o neoadiuvante migliora significativamente la probabilità di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia. Tuttavia questi due studi hanno presentato alcuni 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'emblée* (54).

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 polichemioterapia preoperatoria con TCF modificato con un trattamento adiuvante (55).

I regimi raccomandati in fase perioperatoria sono:

- ECF, FU/Cisplatino; TCF
- La Capecitabina potrebbe sostituire il 5-FU e l'oxaliplatino potrebbe sostituire il 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 Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	I pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III), sottoposti a gastresezione associata a linfadenectomia D2 devono essere trattati con una monochemioterapia adiuvante contenente fluoropirimidine (46-48).	Positiva forte
Alta	I pazienti affetti da tumore gastrico (stadio II-III), sottoposti a gastresezione associata a linfadenectomia D2, possono essere trattati con uno schema con capecitabina e oxaliplatino (48).	Positiva debole
Bassa	I pazienti affetti da neoplasia gastrica localmente avanzata (T3 o N+ clinico) possono essere trattati prima della resezione gastrica con chemioterapia perioperatoria con regimi contenenti fluoropirimidine e platino derivati (52-54).	Positiva debole

5.2.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 non un vantaggio in termini di sopravvivenza (56-63). 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%, analizzando rispettivamente 13 e 9 studi randomizzati per un totale di 2811 e 2025 pazienti (64,65).

5.2.d Radiochemioterapia adiuvante

La radiochemioterapia concomitante con Fluoruracile [5Fu] è stata confrontata sia con la sola osservazione dopo chirurgia che con sola chemioterapia adiuvante. 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, dato confermato nell'aggiornamento a 10 anni di follow-up (66,67).

La radio-chemioterapia adiuvante rappresenta attualmente lo standard terapeutico negli Stati Uniti per i pazienti con resezione microscopicamente (R1) o macroscopicamente (R2) incompleta. Lo studio INT 0116 è stato criticato per l'esiguo volume di resezioni D2 (D2-10%; D1-36%; D0-54%): alcuni autori hanno proposto di riservarla solo in caso di chirurgia inadeguata (<D2).

Invece, 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%, dunque nettamente superiore a quella dell'INT0116 (63).

Recentemente un'analisi retrospettiva tra i pazienti reclutati nel "Dutch trial" pubblicato da Dikken et al., che confrontava chirurgia D1 vs D2, e quelli reclutati in una serie di studi di fase 1-2 volti a testare il ruolo della radiochemioterapia 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 (61).

I 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 radiochemioterapia rispetto alla sola chemioterapia postoperatoria (benché con trend a favore della radio-chemioterapia, 78.2 vs 74.2%) (68,73). L'analisi del sottogruppo dei pazienti pN+ ha presentato invece un vantaggio di sopravvivenza libera da malattia per i pazienti sottoposti a radiochemioterapia (77.5 vs 72.3% p=0.0365). L'ultimo aggiornamento di questo studio ha dettagliato un beneficio significativo per le recidive locoregionali nel braccio di radioterapia rispetto alla chemioterapia (p= 0.03), più marcato per il sottogruppo pN+ (p=0.009) (71).

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.

Alcune Metanalisi hanno analizzato complessivamente i dati disponibili in letteratura. 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 (65).

Min et al., hanno pubblicato una metaanalisi sul confronto tra chemioterapia e radiochemioterapia adiuvante in pazienti sottoposti a chirurgia R0 con linfadenectomia >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 otteneva 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) (70).

Non è attualmente disponibile un confronto diretto tra le 2 principali opzioni dimostrate efficaci: radiochemioterapia postoperatoria e chemioterapia perioperatoria. E' in corso il trial randomizzato CRITICS volto a confrontare per pazienti ugualmente sottoposti a resezione D1+, la sola chemioterapia perioperatoria versus chemioterapia preoperatoria (con medesimo regime del braccio di confronto) seguita da radiochemioterapia postoperatoria (62).

Va sottolineato che in assenza di evidenze specifiche ed al di fuori da protocolli sperimentali, al momento è sconsigliato il ricorso a radioterapia postoperatoria dopo un completo corso di chemioterapia perioperatoria, salvo casi specifici e dettagliata valutazione multidisciplinare condivisa.

5.2.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 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 lesioni prossimali.

Una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi ha rilevato un incremento significativo della sopravvivenza a 5 anni con l'impiego di radioterapia nelle forme gastriche reseccabili rispetto alla sola chirurgia, soprattutto nel setting preoperatorio (vedere anche paragrafi 5.2.c e 5.2.d) (65).

L'associazione di radio-chemioterapia neoadiuvante è stata valutata in differenti studi di fase II. Questi studi hanno evidenziato un'ottima tolleranza al trattamento, una percentuale d'interventi chirurgici radicali analoga a quella conseguibile con la sola chemioterapia, a fronte di un tasso di remissioni complete patologiche nettamente superiore e compreso tra l'11% ed il 26% (58-60).

Non è attualmente disponibile un confronto diretto tra radiochemioterapia preoperatoria e chemioterapia perioperatoria.

E' in corso il trial randomizzato TOPGEAR volto a confrontare per pazienti ugualmente sottoposti a resezione D1+, la sola chemioterapia perioperatoria (3 cicli) versus chemioterapia preoperatoria (con medesimo regime ma per 2 cicli) seguita da radiochemioterapia preoperatoria e successiva chemioterapia postoperatoria (72).

Va sottolineato che sulla base dell'ultima modifica del sistema TNM, i tumori gastrici propriamente detti sono quelli dello stomaco distale e medio; i tumori della giunzione (Siewert I, II e III) presentano aspetti terapeutici più assimilabili ai tumori dell'esofago in cui la radiochemioterapia preoperatoria ha un ruolo maggiore (cfr linee guida dei tumori dell'esofago).

Sintesi raccomandazioni (radioterapia adiuvante e neoadiuvante)

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

6. Gestione del follow up

Circa il 40-60% dei pazienti trattati chirurgicamente svilupperà una recidiva e nell'80% questa 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) e 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 (74-75) (76).

I biomarcatori 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 (74-75-76).

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) e l'individuazione di segni clinici legati alla recidiva.

Vista la mancanza di un significativo impatto sulla sopravvivenza dei pazienti con l'impiego di 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 (77,78).

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.
- Dopo i 5 anni di follow up specialistico, la sorveglianza clinico/strumentale potrebbe essere proseguita da parte del medico di medicina generale e rivolta soprattutto alla prevenzione secondaria, alla luce dell'aumentato rischio oncologico.
- 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.

Procedura	Raccomandazione	Qualità delle evidenze	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 (78)	Molto bassa	Positiva forte
Esami ematochimici (Hb, sideremia, funzionalità epatica e renale, CEA)	Ogni 4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 5 anni (78)	Molto bassa	Positiva debole
TAC torace-addome	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva (77)	Moderata	Positiva forte
EGDS	La EGDS potrebbe essere ripetuta ogni 2-3 anni nei primi 5 anni e poi ogni 3-5 anni.	Molto bassa	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia e dumping syndrome). Controllo della tossicità renale tardiva nei pazienti sottoposti anche a radioterapia.	Molto bassa	Positiva forte
Interruzione del FU	Interruzione del follow-up specialistico dopo cinque anni.	Molto bassa	Positiva forte
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono “sconsigliati”: TC-PET con FdG; scintigrafia ossea	Molto bassa	Positiva forte

7. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

7.1 Il trattamento di prima linea

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

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) (79). Il beneficio appare evidente quando la chemioterapia venga eseguita al momento della diagnosi rispetto all'inizio del trattamento differito alla comparsa dei sintomi (80).

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) (79).

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 (81,82).

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 ($p=0.0001$) (82). 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, allorché si voglia ottenere una retrostadiazione della neoplasia ed un successivo recupero al trattamento chirurgico.

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) (83). 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 (84). 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 (85). 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) (83). 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) (86). 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, $p=0,027$) (87). 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 pazienti a ricevere una delle due fluoropirimidine in combinazione con il cisplatino. Lo studio dimostra la non inferiorità di S-1 rispetto al 5-FU con una minore incidenza di eventi avversi di grado ≥ 3 (88).

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 tossicità. Infatti nello studio randomizzato di fase III di Dank

et al, la combinazione di irinotecano e 5FU ha dimostrato la non-inferiorità in termini di TTP e OS rispetto alla combinazione di CDDP e 5FU, ma con un migliore profilo di tollerabilità ed un trend verso una migliore qualità di vita (89,90). In un secondo studio randomizzato di fase III il regime FOLFIRI si è dimostrato significativamente superiore in termini di TTF (obiettivo primario dello studio) rispetto al regime ECX (5.1 v 4.2 mesi; $P = .008$), con una tossicità di grado 3-4 significativamente più bassa (91). Pertanto, alla luce di tali risultati, le combinazioni con irinotecano rappresentano una delle opzioni terapeutiche efficaci nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma gastrico in fase avanzata (89-91).

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 positivo (92). Sono di contro negativi i risultati degli studi internazionali randomizzati di fase III che hanno valutato il possibile ruolo di nuovi farmaci biomolecolari in associazione alla chemioterapia nel trattamento di prima linea di questa neoplasia: è il caso dei farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) o anti-VEGF (Bevacizumab) o anti MET (Rilotumumab e Onartuzumab) (93-97).

Sintesi raccomandazioni (terapia malattia avanzata e recidive)

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La chemioterapia effettuata in pazienti asintomatici risulta più efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza rispetto alla somministrazione della chemioterapia a comparsa dei sintomi (80).	Positiva forte
Alta	I regimi di combinazione offrono un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia (79).	Positiva forte
Moderata	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 (79,81).	Positiva debole
Alta	La somministrazione di fluoropirimidine orali può sostituire il 5FU, in considerazione della sovrapponibile attività e tollerabilità e del risparmio di accessi venosi centrali necessari per la somministrazione infusionale di 5FU (83, 86-88).	Positiva forte
Alta	La somministrazione di oxaliplatino può sostituire il cisplatino, in considerazione della sovrapponibile efficacia e della minore tossicità rispetto all'impiego del cisplatino (83-85).	Positiva forte
Alta	I regimi con irinotecano e fluorouracile rappresentano una delle opzioni terapeutiche nel trattamento della neoplasia in fase avanzata (89-91).	Positiva forte

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	I pazienti con tumore che presenta iperespressione e amplificazione di HER-2 devono ricevere una combinazione di Fluoropirimidine/cisplatino e trastuzumab (92).	Positiva forte

7.2 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 (98,99). 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 (79) 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 (83,84). 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 (98,99). 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 (100-103) o irinotecan (104), ma al momento mancano studi prospettici.

Una analisi combinata condotta su 1080 pazienti arruolati all'interno di 3 studi clinici randomizzati (105) 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 (105).

La sovrapposibilità in termini di efficacia e la migliore tollerabilità dell'oxaliplatino nei confronti del cisplatino sono evidenze oramai ben consolidate in letteratura (83,85). Nel sottogruppo di pazienti anziani (>65 anni) con carcinoma gastrico avanzato, uno studio del gruppo AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) (84) 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 (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.

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 (100-102), anche in presenza di comorbidità (103).

In una ulteriore meta-analisi degli studi REAL-2 e ML17032 (87), 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) (87).

Il gruppo AIO (104) 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 (107).

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 Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Regimi a base di oxaliplatino e 5-fluorouracile possono essere considerati nel paziente anziano (≥ 65 anni) con un attento monitoraggio della tossicità (100-103).	Positiva debole
Moderata	La capecitabina può sostituire il 5-fluorouracile in presenza di care-giver ed in assenza di insufficienza renale (87).	Positiva debole
Molto bassa	L'irinotecan in combinazione con il 5-fluorouracile può essere utilizzato nel paziente anziano (104).	Positiva debole

7.3 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 (108), 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 ($p=0.012$) (108).

Il secondo studio (109) ha previsto un arruolamento di più ampie 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 per la possibilità di una diversa biologia tumorale tra pazienti asiatici e 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 (109).

Infine, recentemente Ford e Colleghi (110) 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/mq 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 alterazioni della 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 (110). Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi di questi studi randomizzati (111). 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 (111).

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 (112).

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 (113) 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.

L'utilizzo di Ramucirumab è stato valutato anche in combinazione con 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 (114). In una analisi condotta sulla popolazione europea arruolata nello studio (398 dei 665 totali), l'aggiunta di ramucirumab al paclitaxel ha prodotto un più significativo miglioramento della sopravvivenza globale (HR: 0,726; I.C. 95%: 0,580-0,909; $p=0,0050$) con un incremento della sopravvivenza mediana di quasi 3 mesi (8,6 mesi versus 5,9 mesi) rispetto all'impiego del solo paclitaxel. In questo sottogruppo di pazienti europei, si conferma anche un maggior vantaggio negli obiettivi secondari dello studio (sopravvivenza libera da progressione, tasso di risposte).

L'analisi mostra un lieve aumento delle percentuali di neutropenia, leucopenia, neuropatia ed ipertensione del braccio ramucirumab + paclitaxel rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (115).

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 (116). Apatinib, comunque non è al momento approvato in Italia.

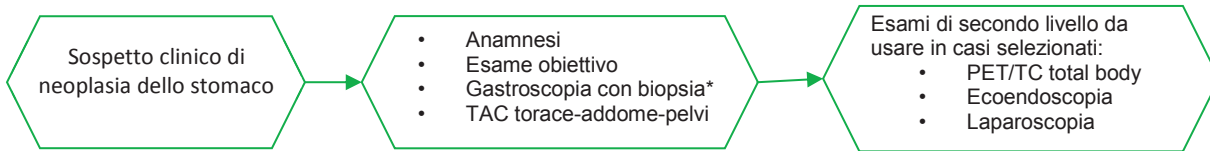
Alcuni fattori predittivi possono aiutare a selezionare i pazienti che meglio si avvantaggiano da un trattamento di seconda linea: il performance status, il valore basale dell'emoglobina ed il tempo a progressione della prima linea di chemioterapia (117-119). Utilizzando altre variabili, come il CEA 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 Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La chemioterapia di seconda linea deve essere considerata nei pazienti in buone condizioni cliniche generali (PS 0-1) in progressione di malattia dopo un trattamento chemioterapico di prima linea (108-112).	Positiva Forte
Alta	L'associazione Ramucirumab e paclitaxel può essere considerata il nuovo standard terapeutico nel trattamento di seconda linea (113-115). I pazienti non eleggibili per l'associazione con paclitaxel (es. ridotta riserva midollare, neuropatia, ecc) possono giovare del trattamento con solo ramucirumab (113).	Positiva Forte

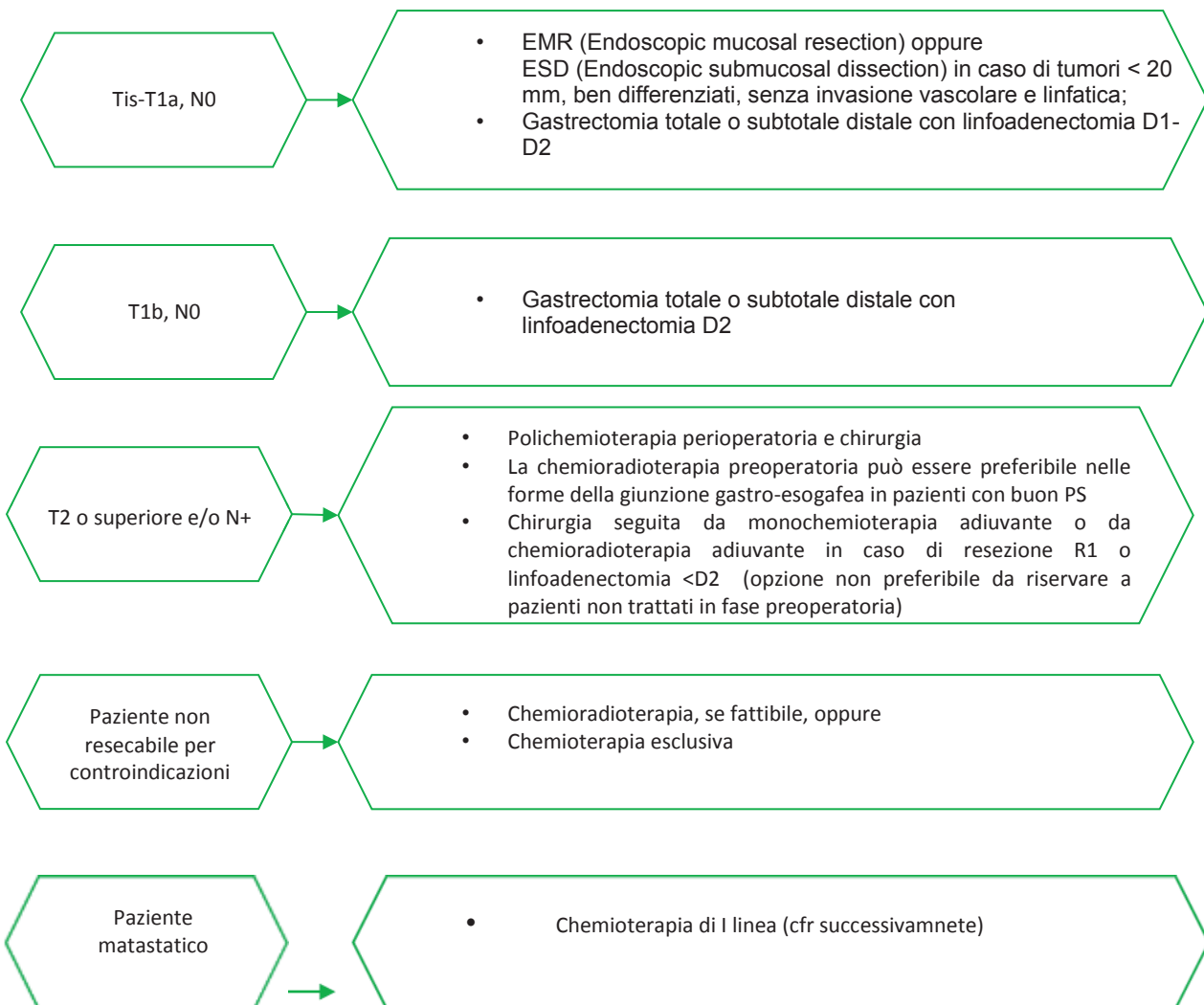
8. Figure

8.1 Diagnosi e Stadiazione



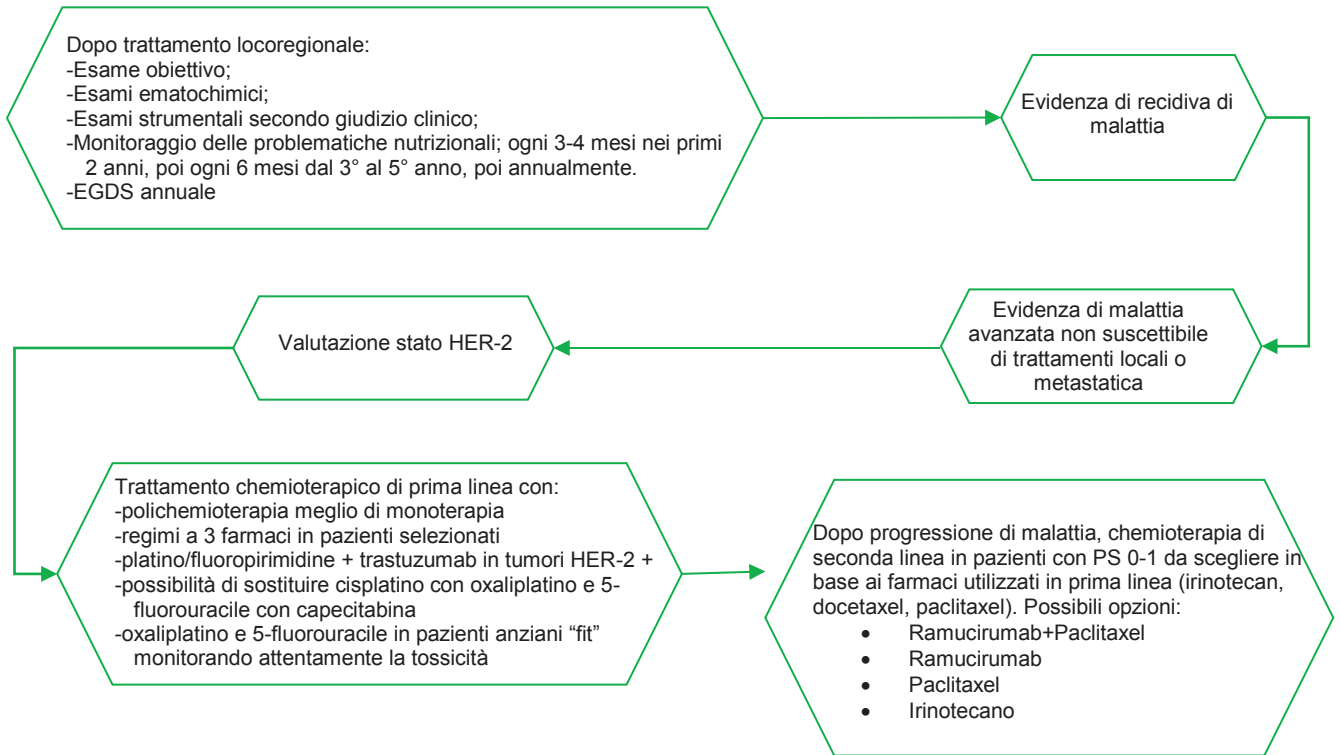
***in caso di malattia metastatica, deve prevedere la valutazione dello stato di HER-2 come da specifiche linee guida**

8.2 Trattamento malattia localizzata





8.3 Follow up e trattamento malattia metastatica o recidiva



9. 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 poiché 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 poiché 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.

10. Bibliografia

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1374-1403;
2. Sant M et al. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991;
3. I numeri del cancro in Italia. AIOM-AIRTUM 2014;
4. Okines A et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010; suppl 5: v50-v54;
5. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition (UICC). 2010;
6. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1122-1134
7. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. Validation of the new AJCC TNM staging system for gastric cancer in a large cohort of patients (n = 2,155): Focus on the T category. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:779-785.
8. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14:101-112.
9. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver.3). *Gastric Cancer* 2011; 14:113-123.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.
11. de Graaf GW, Ayantunde AA, Parsons SL et al. The role of staging laparoscopy in oesophagogastric cancers. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 988–992.
12. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014 Sep 11;513(7517):202-9. doi: 10.1038/nature13480. Epub 2014 Jul 23
13. Shah MA, Khanin R, Tang L, Janjigian YY, Klimstra DS, Gerdes H, Kelsen DP. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011 May 1;17(9):2693-701. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2203. Epub 2011 Mar 23.
14. Bittoni A, Scartozzi M, Giampieri R, Faloppi L, Bianconi M, Mandolesi A, Del Prete M, Pistelli M, Cecchini L, Bearzi I, Cascinu S. Clinical evidence for three distinct gastric cancer subtypes: time for a new approach. *PLoS One*. 2013 Nov 12;8(11):e78544..
15. 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.
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. 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.
19. 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.
20. Japanese Classification of Gastric Carcinoma-2nd English Edition- Gastric Cancer 1998 1 : 10-24.
21. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five-year survival rates in a multicenter randomized italian trial. *Ann Surg* 1999; 230:170-8
22. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:404-409.
23. Lutz MP, Zalceberg 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.
24. 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
25. Csendes A, Burgos AM, Smok G, et al: Latest results (12-21 years) of a prospective randomised study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcer. *Ann Surg* 2009, 249:189-194.
26. Kun Yang J, Xin-Zu Chen, Jian-Kun Hu et al. Effectiveness and safety of splenectomy for gastric carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15:5352-5359.
27. Zhang CH, Zhan WH, He YL, et al. Spleen preservation in radical surgery for gastric cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:1312-1319.
28. Sano T, Sasako M, Shibata S, et al. Randomized controlled trial to evaluate splenectomy in total gastrectomy for proximal gastric cancer (JCOG0110): analyzes of postoperative mortality, operation time, and blood loss. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl): 15s.

29. 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
30. 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
31. 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
32. McCulloch P, Nita M, Kazi H, et al. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg* 2005; 92:5-13
33. Mocellin S, Nitti D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: A systemic review and meta-analysis of time-to-event data from randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2015; [Epub ahead of print]
34. Han DS, Suh YS, Kong SH, et al. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:3834-3840.
35. 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 studie. *Ann Surg* 2012; 255:446-456.
36. Lee JH, Nam BH, Ryu SY, Kim YW, Park YK, Kim S. Comparison of the long-term results of patients who underwent laparoscopy versus open distal gastrectomy. *Surg Endosc* 2015; [Epub ahead of print]
37. 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
38. Chen K, Pan Y, Cai JQ, Xu XW, Wu D, Mou YP. Totally laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 15867-78.
39. Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX, Zhao QC, Zhou ZG, Hu JK. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; [Epub ahead of print].
40. Emoto S, Kitayama J, Ishigami H, Yamaguche H, Watanabe T. Clinical significance of cytological status of peritoneal lavage fluid during Intraperitoneal Chemotherapy for gastric cancer with overt peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:780-786.
41. Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:1131-8.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. Kang YK1, Chang HM, Yook JH, Ryu MH, Park I, Min YJ, Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomised phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy. *Br J Cancer.* 2013 Apr 2;108(6):1245
 51. 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
 52. 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.
 53. 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
 54. 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
 55. 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
 56. 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.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.*
 65. 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.
 66. 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.

67. 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.
68. 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
69. Shridhar, R., G. W. Dombi, S. E. Finkelstein, K. L. Meredith and S. E. Hoffer (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.
70. 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.
71. Yu JI, Lim do H, Ahn YC, Lee J, Kang WK, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Kim ST, Kim S, Sohn TS, Choi MG, Bae JM, Nam H.; Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer: A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial.; *Radiother Oncol.* 2015 Oct;117(1):171-7. doi: 10.1016/j.radonc.2015.08.009. Epub 2015 Aug 20
72. Leong T, Smithers BM, Michael M, GebSKI V, Boussioutas A, Miller D, Simes J, Zalberg J, Haustermans K, Lordick F, Schuhmacher C, Swallow C, Darling G, Wong R. ; TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG); *BMC Cancer.* 2015 Jul 21;15:532. doi: 10.1186/s12885-015-1529-x.
73. Park SH , Sohn TS, Lee J et al; Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses; *J Clin Oncol.* 2015; 58:3930.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. De Manzoni G, Baiocchi GL, Framarini M, De Giuli M, D'Ugo D, Marchet A, Nitti D, Marrelli D, Morgagni P, Rinnovati A, Rosati R, Roviello F, Allietta R, Berti S, Bracale U, Capelli P, Cavicchi A, Di Martino N, Donini A, Filippini A, Francioni G, Frascio M, Garofalo A, Giulini SM, Grassi GB, Innocenti P, Martino A, Mazzocconi G, Mazzola L, Montemurro S, Palasciano N, Pantuso G, Pernthaler H, Petri R, Piazza D, Sacco R, Sgroi G, Staudacher C, Testa M, Vallicelli C, Vettoretto N, Zingaretti C, Capussotti L, Morino M, Verdecchia GM. The SIC-GIRCG 2013 Consensus Conference on Gastric Cancer. *Updates Surg.* 2014 Mar;66(1):1-6
79. 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
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4; 362(9):858-9.

84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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
89. 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
90. Curran D, Pozzo C, Zalunski J et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: Results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res* 18:853-861, 2009.
91. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a french Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-27.
92. 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
93. Lordick F, Kang YK, Chung HC et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):490-9.
94. Waddell T, Chau I, Cunningham D et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):481-9.
95. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 10;30(17):2119-27
96. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4000)
97. Shah MA, Bang YJ, Lordick F et al. METGastric: A phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4012)
98. Repetto L, Balducci L. A case for geriatric oncology. *Lancet Oncol*. 2002 May;3(5):289-97. PMID: 12067806
99. 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
100. 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
101. 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

102. 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
103. 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*. 2013 Dec; 16(3): 411-9. Doi: 10.1007/s10120-012-0204z. Epub 2012 Oct 11. PubMed PMID: 23065042
104. 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
105. 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
106. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, Rethwisch V, Stoehlmacher-Williams J, Prasnikař 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
107. 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.
108. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, Dogan Y, Gebauer B, Schumacher G, Reichardt P. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306-14. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002. PMID: 21742485
109. 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
110. 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
111. 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.
112. 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
113. 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.
114. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PubMed PMID: 25240821.
115. Shitara K, Muro K, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Komatsu Y, Nishina T, Yamaguchi K, Segawa Y, Omuro Y, Tamura T, Doi T, Yukisawa S, Yasui H, Nagashima F, Gotoh M, Esaki T, Emig M, Chandrawansa K,

- Liepa AM, Wilke H, Ichimiya Y, Ohtsu A. Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Westwrn patients in RAINBOW: a randomized clinical trial in second line treatment of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2015 Oct 28. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26510663.
116. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, Liu W, Tong J, Liu Y, Xu R, Wang Z, Wang Q, Ouyang X, Yang Y, Ba Y, Liang J, Lin X, Luo D, Zheng R, Wang X, Sun G, Wang L, Zheng L, Guo H, Wu J, Xu N, Yang J, Zhang H, Cheng Y, Wang N, Chen L, Fan Z, Sun P, Yu H. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 16. Pii: JCO635995. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 26884585.
117. Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, Vincenzi B, Giordani P, Alessandroni 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
118. 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
119. 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