



Linee Guida AIOM 2006

Neoplasie dello stomaco

**Aggiornamento:
dicembre 2006**



**Responsabile: Stefano
Cascinu**

- **Estensori: Vincenzo Catalano
Maria Di Bartolomeo
Ferdinando De Vita
Donato Nitti
Carmelo Pozzo
Vincenzo Valentini**



Revisori indicati dalle Società Scientifiche:

- **Carlo Capirci (AIRO)**
- **Alfredo Falcone (AIOM)**
- **Roberto Fiocca (SIACP)**
- **Alfredo Garofalo (SICO)**

Dati epidemiologici

In Europa, il tumore dello stomaco è la quinta neoplasia più frequente tra la popolazione maschile e femminile, rappresentando circa il 23% di tutti i tumori. L'incidenza annua è di 20/100.000 per gli uomini e 9/100.000 per le donne, mentre il dato sulla mortalità annua è di 10/100.000 (15 per gli uomini, 7 per le donne). L'incidenza è molto variabile nell'ambito dei vari paesi dell'Europa: si passa dal 34,1/100.000 nell'uomo dell'Europa orientale al 19,5/100.000 nell'uomo dell'Europa meridionale al 6,1/100.000 nella donna dell'Europa settentrionale e del 7/100.000 nella donna dell'Europa occidentale. Circa il 60% dei pazienti con tumore dello stomaco ha un'età superiore a 65 anni; l'incidenza per età aumenta rapidamente da 1,5 per 100.000/anno in pazienti con meno di 30 anni a 40 per 100.000/anno nella fascia di età 45-64 anni per raggiungere i 140 per 100.000/anno nei pazienti con più di 75 anni.

In Italia, le neoplasie gastriche costituiscono la quarta causa di morte per tumore, nonostante la sua incidenza sia in riduzione. Inoltre esiste un gradiente geografico nord-sud molto spiccato (il rischio è molto basso in tutte le regioni meridionali e insulari) con una concentrazione di aree ad alto rischio intorno al confine tra Toscana, Romagna, Marche ed Umbria (Firenze, Forlì, Arezzo, Pesaro), e al confine tra Emilia e Lombardia. I tassi di incidenza forniti da numerosi Registri tumori confermano questo quadro.

Viene rilevata una larga variabilità di sopravvivenza tra i diversi paesi, tale che paesi ad alta incidenza viene riportata una migliore probabilità di sopravvivenza rispetto a paesi a bassa incidenza. EUROCORE-2 ha analizzato dati di sopravvivenza derivati da 47 registri di 17 paesi europei aggiustati per età sesso, periodo di diagnosi, sede, tipo istologico e stadio alla diagnosi. Circa il 60% della variabilità di sopravvivenza è dovuta a tali fattori, anche se il trattamento chirurgico ed il trattamento in generale potrebbe contribuire a questa variabilità.

Stadiazione

La stadiazione adottata dalla **UICC** e dalla **AJCC** è riportata nella tabella 1, ed è basata sul **TNM**.

Il parametro T rappresenta la profondità della infiltrazione del tumore nella parete gastrica (tab 1).

TABELLA.

Tx il tumore primitivo non può essere definito

T0 non segni di tumore primitivo

Tis ca in situ: tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria

T1 tumore che invade la lamina propria o la sottomucosa

T2 tumore che invade la muscolare propria o la sottosierosa

T3 tumore che infiltra la sierosa (peritoneo viscerale) senza invasione delle strutture adiacenti

T4 tumore che invade le strutture adiacenti

Le metastasi linfonodali sono classificate come N0 se linfonodi regionali liberi da metastasi,

N1 se da 1 a 6 linfonodi regionali con metastasi, N2 se da 7 a 15 linfonodi regionali con

metastasi, N3 oltre 15 linfonodi regionali con metastasi.

Le metastasi a distanza sono classificate come:

Mx Non accertabili

M0 Assenti

M1 presenti

Raggruppamento in stadi

STADIO 0 TIS	N0	M0	
STADIO IA T1	N0	M0	
STADIO IB T1	N1	M0	
T2	N0	M0	
STADIO II T1	N2	M0	
T2	N1	M0	
T3	N0	M0	
STADIO IIIA	T2	N2	M0
T3	N1	M0	
T4	N0	M0	
STADIO IIIB	T3	N2	M0
STADIO IV T4	N2	M0	
OGNI T	N3	M0	
OGNI T	OGNI N	M1	

“EARLY GASTRIC CANCER” (EGC)

La definizione di early gastric cancer individua un adenocarcinoma confinato alla mucosa ed alla sottomucosa della parete gastrica, senza alcun riferimento alla sua estensione in superficie né alla eventuale presenza di metastasi linfonodali.

Questa definizione si riferisce ad un carcinoma gastrico potenzialmente curabile, con sopravvivenze sovrapponibili a quelle di controlli sani di pari età . Percentuali di guarigione riportate comprendono il 93% delle neoplasie intramucose senza metastasi linfonodali, 91% con metastasi linfonodali, 89% delle neoplasie infiltranti la sottomucosa senza metastasi linfonodali, 80% con metastasi linfonodali. La prognosi favorevole dell’EGC ha prodotto numerosi studi tesi a dimostrare particolari caratteristiche e comportamento biologico del tutto peculiare, se confrontati con il carcinoma gastrico in fase avanzata.

L’incidenza delle metastasi linfonodali è stata riportata globalmente dal 10 al 13%, con una sostanziale differenza tra i carcinomi in fase m e quelli in fase sm. Nei primi l’incidenza delle metastasi linfonodali si attesta intorno al 3-4%, mentre nei secondi è stata riportata dal 19 al 23%.

Trattamento

Gastrectomia subtotale nella maggior parte dei casi (le lesioni sono localizzate per lo più nei 2/3 inferiori dello stomaco e la multifocalità è di solito regionale), con le sole eccezioni delle neoplasie con ampia diffusione in superficie.

È richiesta una linfectomia di ii livello se non si è in grado di tipizzare accuratamente la neoplasia in tutte le sue varianti prognostiche (estensione del tumore, invasione sottomucosa, individuazione preoperatoria degli n+), in quanto il rischio di invasione linfonodale per alcuni tipi di egc è ancora molto elevato.

La strada della precisa tipizzazione della lesione appare ricca di promesse per quanto riguarda le applicazioni cliniche e la modulazione dell'exeresi e della linfadenectomia.

Le resezioni endoscopiche, sono una interessante prospettiva che va per il momento riservata a centri altamente specializzati.

Il trattamento del carcinoma gastrico

Chirurgia

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 e la assenza di malattia diagnosticabile con i comuni esami di stadiazione; quindi il vero significato di R0 è: tumore residuo non diagnosticabile al termine del trattamento chirurgico. 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). A questa categoria appartengono anche quei pazienti in cui la citologia del liquido peritoneale libero o di lavaggio al momento della laparotomia dimostra la presenza di cellule neoplastiche anche se la resezione della neoplasia risulta poi curativa;

R2: residuo tumorale macroscopico a livello locale o a distanza.

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.

Per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro la gastrosezione subtotale distale viene considerata l'intervento di scelta e indicata anche per le lesioni del terzo medio a condizione che i margini di resezione macroscopicamente liberi da malattia siano di almeno 5 cm. Quando ci siano dei dubbi sul margine di resezione sia prossimale (gastrico) che distale (pilorico) è indicato un esame istologico estemporaneo al congelatore della trancia. La gastrectomia totale va riservata alle lesioni localizzate al terzo medio con margini di resezione non adeguati ed a

quelle del terzo superiore (Livello di evidenza I). 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 preferibile un approccio combinato toraco-addominale. In questi casi è indicata una gastrectomia totale estesa ad un tratto di esofago di almeno 5 cm al di sopra della estensione macroscopica della neoplasia. 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, anche se meno demolitivo, è gravato da importanti sequele post-operatorie, legate alla denervazione dello stomaco residuo. Anche per le neoplasie della giunzione gastro-esofagea va eseguito l'esame istologico al congelatore della trancia esofagea.

Modalità di ricostruzione

Dopo gastresezione le ricostruzioni gastro-digionali 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 sindrome, minore recupero ponderale, maggiore incidenza di cancro del moncone secondario al reflusso biliare).

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

La splenectomia

I risultati di alcuni recenti studi, dimostrano che pazienti sottoposti a splenectomia vanno incontro ad un maggior numero di complicanze post-operatorie e che le percentuali di sopravvivenza dei pazienti splenectomizzati sono inferiori rispetto a quelle dei pazienti non sottoposti a splenectomia. Per garantire la radicalità oncologica la splenectomia si rende necessaria per l'asportazione dei linfonodi dell'ilo splenico. Tuttavia l'incidenza di metastasi linfonodali a questo livello 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. In tutti gli altri casi,

in particolare nelle neoplasie del terzo inferiore, la splenectomia deve essere evitata (Livello di evidenza I).

La linfadenectomia

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

Nella classificazione UICC viene raccomandata l'asportazione di almeno 15 linfonodi, necessaria per poter classificare un paziente N3: una linfadenectomia limitata ai soli linfonodi perigastrici (D1), gruppo 1 della classificazione JRSGC, comporta in molti casi una sottostadiazione dei pazienti.

Anche se da alcuni autori sono stati riportati risultati non vantaggiosi dopo una linfadenectomia estesa (D2) (che prevede anche l'asportazione dei linfonodi loco-regionali del gruppo 2 della JRSGC) questo tipo di linfadenectomia consente una corretta stadiazione della neoplasia e può essere curativo nei tumori ad estensione loco-regionale (Livello di evidenza III). Per le neoplasie del cardias la linfadenectomia, per essere adeguata, deve comprendere anche i linfonodi peri-esofagei inferiori.

Una linfadenectomia più estesa (D3) che comprenda i linfonodi del gruppo 3 della classificazione JRSGC non sembra attualmente proponibile in quanto associata ad una elevata incidenza di complicanze e non in grado di fornire vantaggi terapeutici.

La chirurgia mini-invasiva

I risultati sinora riportati in letteratura dimostrano che la chirurgia dello stomaco può essere realizzata in corso di laparoscopia e che tale metodica, eseguita da "mani esperte", 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 (Livello di evidenza IV).

Citologia e lavaggio peritoneale

In pazienti con carcinoma dello stomaco la presenza di cellule neoplastiche nella cavità peritoneale rappresenta un altro importante fattore prognostico. 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).

L'esame citologico del liquido di lavaggio peritoneale è una indagine intraoperatoria di facile esecuzione. Il prelievo del liquido deve essere eseguito non appena si è proceduto all'apertura della cavità addominale e prima di eseguire altre manovre chirurgiche. 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. L'esame citologico del liquido prelevato deve essere eseguito in estemporanea a fresco dal patologo. Occorre peraltro tener conto della possibilità di falsi negativi in sede intraoperatoria, in particolare nei casi di carcinoma di tipo diffuso. L'esame definitivo e l'applicazione di tecniche immunoistochimiche sono in grado di fornire indicazioni comunque utili.

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 (T4). 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 T4 in cui l'infiltrazione è confermata istologicamente 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.

Il principio generale da accettare per una chirurgia allargata è quello di resecare, se tecnicamente possibile, le strutture e gli organi adiacenti alla neoplasia. Fidarsi di un "piano di clivaggio" espone ad un rischio elevato di recidiva locale. Le indicazioni accettate per un intervento allargato sono l'assenza di metastasi epatiche e peritoneali e di altri fattori di incurabilità. In presenza di metastasi ai linfonodi del gruppo 3 la radicalità di un intervento allargato è discutibile (Livello di evidenza III).

Per le forme localmente avanzate la estensione della resezione gastrica (gastrectomia subtotale distale o gastrectomia totale) è condizionata dalla sede della neoplasia. Nella grande maggioranza dei casi per le forme T4 si rende necessaria una gastrectomia totale.

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 la

asportazione della milza per la presenza di infiltrazione diretta, per una elevata incidenza di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico, ed infine per un frequente interessamento pancreatico che comporta una spleno-pancreasectomia distale.

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.

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 e di solito non comportano rilevanti difficoltà tecniche.

Conclusioni: (Forza delle raccomandazioni)

- A. La gastrectomia totale o subtotale ottengono 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.
 - A. La splenectomia di principio va riservata ai casi in cui ci sia interessamento dei linfonodi dell'ilo splenico o dell'arteria splenica.
 - B. La linfadenectomia dovrebbe essere preferibilmente una D2 o almeno comunque D1.
 - C. La chirurgia laparoscopica dovrebbe essere riservata a centri esperti e a situazioni cliniche particolari.
- B. Una chirurgia allargata puo' essere praticabile in assenza di metastasi epatiche, peritoneali e a linfonodi del gruppo 3.

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

La chirurgia rimane l'unico trattamento con finalità curative, ma solo il 30% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presenta un tumore radicalmente operabile, inoltre anche se radicalmente operato le neoplasie dello stomaco presentano un elevato rischio di recidive.

Il fattore più importante nel determinare la prognosi rimane l'estensione di malattia alla diagnosi. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con malattia in stadio I è del 70-80%, in stadio II è del 40-45%, in stadio III è del 10-20%; meno dell'1% di pazienti in stadio IV è vivo a 5 anni.

Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono: fegato, carcinosi peritoneale, polmone, osso e recidiva locoregionale (linfonodale ed anastomosi). Esistono alcune evidenze che il tipo

istologico (intestinale vs diffuso), l'entità dell'interessamento linfonodale possano in parte predire le possibili sedi di ripresa: in particolare, il carcinoma diffuso predilige la via peritoneale di diffusione mentre raramente produce metastasi epatiche.

I risultati degli studi di chemioterapia adiuvante hanno prodotto risultati contrastanti. In generale, la maggior parte dei trial clinici randomizzati ha dimostrato piccole differenze di sopravvivenza tra i pazienti sottoposti a chemioterapia adiuvante e quelli trattati con la sola chirurgia, non statisticamente significative.

Per ottenere delle informazioni più attendibili circa l'efficacia del trattamento adiuvante, negli ultimi anni sono state effettuate diverse metanalisi degli studi pubblicati che hanno documentato una riduzione statisticamente significativa del rischio di mortalità del 18% favore della chemioterapia rispetto alla sola chirurgia (**Livello di Evidenza III**). Tutti i regimi chemioterapici contenevano fluorouracile. Inoltre analisi di sottogruppi hanno evidenziato un maggior beneficio in pazienti con malattia estesa a livello linfonodale (**Livello di Evidenza III**). La chemioterapia, preferenzialmente, andava iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.

RADIOTERAPIA ADIUVANTE

Tutti gli studi condotti non hanno dimostrato però alcun beneficio di sopravvivenza.

RADIOCHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

L'associazione di radioterapia e fluorouracile è stata valutata. L'unico studio randomizzato che ha confrontato la sopravvivenza di pazienti trattati con radiochemioterapia o solo operati ha dimostrato un beneficio a vantaggio del trattamento combinato (**Livello di Evidenza II**). Dopo una mediana di follow up di 5 anni la sopravvivenza è migliorata del 11%, portando tale trattamento allo standard terapeutico negli Stati Uniti. Lo studio è stato ampiamente discusso da altri Autori, soprattutto Europei, i quali non considerano tale approccio applicabile a tutti i pazienti operati.

Conclusioni (forza delle raccomandazione)

A Non esistono dati sufficienti per raccomandare chemioterapia adiuvante intraperitoneale, radioterapia adiuvante, immunoterapia da sola o in combinazione con la chemioterapia, al di fuori di studi clinici controllati.

A L'uso della chemioterapia adiuvante non è indicato nello stadio T1, T2(a,b), N0

A L'indicazione alla chemioterapia adiuvante per gli stadi II e III è tuttora oggetto di valutazione, mediante ampi studi randomizzati, viene comunque raccomandata per i pazienti ad

alto rischio e gli schemi terapeutici devono comprendere il fluorouracile. Si consiglia l'inserimento di questi pazienti all'interno di studi clinici controllati.

A La radiochemioterapia adiuvante con farmaci quali fluorouracile può essere indicata in pazienti con elevato rischio di recidiva locale o in caso di intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (< D1).

Chemioterapia perioperatoria

Nei pazienti con carcinoma gastrico potenzialmente resecabile, l'evidenza attualmente disponibile supporta il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti in stadio clinico II e III. Infatti un ampio e ben disegnato studio randomizzato di fase III (MAGIC) indica che tale approccio è in grado di migliorare significativamente, rispetto alla sola chirurgia, la retrostadiazione del tumore primitivo, il tasso di resezioni curative, la sopravvivenza globale e libera da malattia. Pertanto, nei pazienti con limitate possibilità di ricevere una chirurgia radicale (ad esempio neoplasie T3-4), è consigliabile l'effettuazione di una chemioterapia neoadiuvante (Livello di evidenza II).

Anche la radioterapia, se effettuata preoperatoriamente, presenta il vantaggio di agire su tessuti con adeguata ossigenazione; inoltre è possibile impiegare campi di radioterapia di minore estensione con risparmio maggiore dei tessuti sani e dunque minore tossicità del trattamento. I dati principali sono relativi all'integrazione della radioterapia con la chemioterapia. In pazienti operabili, l'associazione di chemio-radioterapia neoadiuvante è stata valutata in differenti studi di fase II. Questi studi hanno evidenziato una eccellente tolleranza al trattamento, una percentuale di interventi chirurgici radicali analoga a quella conseguibile con la sola chemioterapia primaria, ma con un tasso di remissioni complete patologiche superiore e compreso tra 11 e 24%. Tale opzione terapeutica va considerata comunque ancora sperimentale. (Livello di evidenza III, grado di raccomandazione B).

Conclusioni: (Forza delle raccomandazioni)

- A. Nei pazienti in stadio II e III il trattamento chemioterapico preoperatorio dovrebbe essere sempre offerto ai pazienti.
- C. Il trattamento chemioradioterapico preoperatorio è ancora oggetto di studio.

Trattamento della malattia avanzata

Un tumore avanzato è definito come un tumore che, alla diagnosi o in occasione della recidiva, presenta metastasi a distanza, oppure risulta localmente infiltrante (T4), tale da non essere giudicato radicalmente operabile (R0). Nonostante la possibilità di effettuare un intervento chirurgico radicale, buona parte dei pazienti svilupperà una recidiva locale o metastasi a distanza e, comunque, più del 60% dei pazienti presentano una malattia già avanzata alla diagnosi.

Almeno tre studi randomizzati hanno esplorato il ruolo della chemioterapia eseguita in prima istanza al momento della diagnosi di malattia avanzata rispetto all'inizio del trattamento differito alla comparsa dei sintomi. Da tali studi emerge un aumento significativo della sopravvivenza per i pazienti trattati inizialmente con chemioterapia (beneficio di circa 6 mesi) rispetto alla sola terapia di supporto. In un quarto studio, la chemioterapia eseguita inizialmente e confrontata con la sola iniziale miglior terapia di supporto ha permesso di evidenziare come una maggior proporzione di pazienti trattati con chemioterapia presentavano un miglioramento o un prolungamento del tempo trascorso con elevata qualità di vita rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia di supporto.

Gli obiettivi della chemioterapia nel carcinoma gastrico avanzato sono essenzialmente il prolungamento della sopravvivenza, la palliazione dei sintomi ed il miglioramento della qualità di vita. Nel corso degli ultimi decenni, l'aumento dell'attività dei vari regimi di combinazione ha apportato solo modesti miglioramenti della sopravvivenza globale, che si attesta intorno agli 8-11 mesi. Numerose sono le associazioni di farmaci impiegati. Il 5fluorouracile (5FU), i derivati del platino e, recentemente, i taxani e l'irinotecan possono essere considerati i farmaci di riferimento nel trattamento della malattia avanzata. I regimi a tre farmaci con 5FU, antracicline e cisplatino rispetto ai regimi contenenti 5FU e cisplatino o 5FU ed antracicline determinano un significativo beneficio in termini di sopravvivenza. 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 (livello di evidenza I). Vi è un solo studio che ha impiegato un regime a tre farmaci contenente 5FU, cisplatino e docetaxel: a fronte di un minimo miglioramento della sopravvivenza. 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) e per tale motivo è da considerare, eventualmente, in pazienti giovani, in buone condizioni cliniche generali e senza significative comorbidità associate

(livello di evidenza II). I regimi contenenti irinotecan in associazione al 5FU possono essere una valida alternativa all'associazione di 5FU e cisplatino in virtù del favorevole profilo di tollerabilità, ma al momento mancano studi di confronto che evidenzino un vantaggio in termini di efficacia e tollerabilità rispetto all'associazione di tre farmaci. I pazienti anziani (di età uguale o superiore a 70 anni) traggono gli stessi benefici in termini di risposte obiettive e sopravvivenza rispetto ai pazienti di più giovane età, senza apprezzabili variazioni della tollerabilità ai trattamenti chemioterapici.

Conclusioni: (Forza delle raccomandazioni)

- A La chemioterapia eseguita in pazienti asintomatici risulta più efficace in termini di qualità di vita e di sopravvivenza rispetto alla somministrazione della chemioterapia a comparsa dei sintomi (livello di evidenza I)
- A I regimi di combinazione offrono un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia (livello I)
- A L'impiego di regimi a tre farmaci (5FU/cisplatino/antracicline) in pazienti in buone condizioni cliniche generali risulta più efficace rispetto a regimi a due farmaci (livello I)
- B La somministrazione di fluoropirimidine orali può sostituire il 5FU (livello di evidenza II), in considerazione della sovrapponibile attività e tollerabilità ed al risparmio di accessi venosi centrali necessari per la somministrazione infusione di 5FU
- B La somministrazione di oxaliplatino può sostituire il cisplatino, in considerazione della sovrapponibile efficacia e della minore tossicità rispetto all'impiego del cisplatino (livello di evidenza II)
- B I pazienti in buone condizioni cliniche generali in progressione di malattia dopo la chemioterapia di I linea possono ricevere una chemioterapia di II linea, con farmaci non già impiegati in I linea (livello di evidenza III).

TRATTAMENTO CHIRURGICO

- C L'intervento di gastrectomia palliativa deve essere limitata a pazienti selezionati (ostruzione, sanguinamento), di età inferiore a 70 anni, in buone condizioni cliniche generali, con malattia metastatica limitata ad un'unica sede, in assenza di carcinosi peritoneale disseminata (livello di evidenza III)
- B L'intervento di asportazione della recidiva locale di malattia (anastomosi) è indicato in assenza di ulteriori lesioni di malattia a distanza
- D L'esecuzione di un bypass in laparoscopia o il posizionamento di stent sono valide alternative alla gastrodujunostomia (livello di evidenza III)
- D La gastrodujunostomia palliativa va evitata in caso di ascite o ostruzione del piccolo intestino (livello di evidenza III)

RADIOTERAPIA

- A La radioterapia svolge un ruolo importante nel trattamento sintomatico del dolore osseo sulle sedi metastatiche e sulle metastasi cerebrali (livello di evidenza I)
- C La radioterapia sul tumore primitivo a scopo palliativo in caso di emorragia e occlusione può essere considerata

Bibliografia

Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al: Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241:27-39

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

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

Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, et al. Role of splenectomy in gastric cancer surgery: adverse effect of elective splenectomy on longterm survival. *Am Coll Surg* 1997; 185:188-196

Siewert JR, Bittcher K, Stein HJ, Roder J and the German Gastric Carcinoma Study Group: Relevant prognostic factors in gastric cancer. Ten-year results of the German Gastric cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228:449-461

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; 10:1077-1085

Bonekamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908-914

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

Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy – Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *JCO* 2004; 22:2767-2773

Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Osugi H. Laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2003; 17:758-762

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

Bozzetti F, Regalia E, Bonfanti G, Doci R, Ballarini D, Gennari L. Early and late results of extended surgery for cancer of the stomach. *J Surg* 1990; 77:53-56

Iriyama K, Ohsawa T, Tsuchibashi T, Noji M, Miki C, Ilunga K, Suzuki H. Results of combined resection of invaded organs in patients with potentially curable advanced gastric cancer. *Eur J Surg* 1994; 160:27-30

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

Haugstvedt T. Benefit of resection in palliative surgery. *Dig Surg* 1994 ; 11 : 121-125

Hermans J., Bonedkamp J.J., Boon M.C. et al.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 11: 1441-1447, 1993.

Earle C.C., Maroun J.A.: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J. Cancer* 35,7:1059-1064,1999.

Gianni L, Panzini I, Tassinari D et al. Meta-analysis of randomized trias of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Ann Oncol*2001;12(8):1178-1180.

Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P et al. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40(2-3): 309-326

Cunningham D, Allum W, Stenning S, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric cancer and lower oesophageal cancer: final results of a randomized controlled trial (MAGIC Trial). *N Engl Med* 2006

Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiation after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl Med* 2001;345(10):725-730.

Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in Advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 24: 2903-2909; 2006.

Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol* 54: 209-241; 2005.

Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B, SBU-Group, Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 40: 309-326; 2001.

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* 42: 827-834; 2006.