

PDTA CANCRO GASTRICO

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione.....	3
3	Terminologia e acronimi.....	3
4	Criteri di ingresso.....	3
5	Criteri di uscita.....	3
6	Ricognizione dell'esistente	3
6.1.	Punti di accesso al percorso	4
6.2.	Stadiazione.....	4
6.3.	Valutazione del rischio di cancro gastrico familiare e counselling genetico	4
6.3.1.	Famiglia con ricorrenza di cancro gastrico di tipo intestinale	5
6.3.2.	Famiglie con tumore gastrico ereditario diffuso	5
6.4.	Gastroenterologia	5
6.5.	Anatomia Patologica	6
6.6.	Chirurgia.....	18
6.7.	Terapia medica nella malattia localizzata	20
6.8.	Terapia medica nello stadio localmente avanzato non operabile o metastatico	22
6.9.	Follow-up	27
6.10.	Radioterapia.....	27
7	Mappa degli episodi	30
8	Revisione del PDTA e indicatori	32
9	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	32
10	Documenti di riferimento	32
11	Specifiche attuale revisione.....	36

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

Epidemiologia e fattori di rischio

I dati di prevalenza al 1° gennaio 2020 mostrano che in Italia 82.360 persone (20.327 uomini e 32.03373 donne) vivono dopo una diagnosi di tumore dello stomaco, 124 persone per 100.000 abitanti (157 uomini e 94 donne). Le percentuali di prevalenza sono più alte (>200/100.abitanti) nell'Italia centrale e settentrionale, particolarmente in Romagna e in Umbria. Nei Registri dell'Italia meridionale, in particolare in Sicilia, la prevalenza di cancro dello stomaco è poco al di sopra delle 50 persone per 100.000, un livello di circa un quarto rispetto alle aree a più alta prevalenza. Nei Registri dell'Italia centrale e Nord-orientale, la popolazione di 75 anni e oltre mostra una prevalenza che è circa 10 volte più alta che nella popolazione di 45-59 anni.

Nella Regione Friuli Venezia Giulia nel periodo 2015-2019 sono state effettuate oltre 1500 nuove diagnosi di tumore dello stomaco (circa 310 all'anno), in media 31 casi ogni 100.000 uomini e 20 ogni 100.000 donne all'anno (tassi grezzi, 27 e 13 se standardizzati per età). Come nel resto d'Italia, l'incidenza del tumore dello stomaco è in netta riduzione, più marcata per gli uomini (-4,6% l'anno dal 2010 al 2019) rispetto alle donne (-3,1% l'anno). Sopravvivenza relativa: i dati sulla sopravvivenza relativa a 5 anni nel periodo 2015-2017 (24% negli uomini e 27% nelle donne) non mostrano sostanziali differenze geografiche, miglioramenti rispetto ai due decenni precedenti.

Complessivamente al 1° gennaio 2022 si stimano in Friuli Venezia Giulia 859 uomini e 795 donne con una diagnosi pregressa di tumori dello stomaco, circa la metà diagnosticata da oltre 10 anni.

Il fattore di rischio più importante è l'infezione da *Helicobacter pylori*, soprattutto per il cancro gastrico distale. Fattori dell'ospite (sesso maschile, fumo, storia familiare) e ambientali modulano gli effetti dell'infezione nel determinarne l'esito, con possibili meccanismi interattivi e conseguenti concentrazioni del rischio (gruppi ad alto rischio). Alti consumi di verdura e frutta diminuiscono il rischio di tumore dello stomaco; cibi salati, affumicati o mal conservati sono associati a un aumento del rischio. Interessanti prospettive di prevenzione primaria prevedono il controllo dell'infezione con mezzi indiretti (miglioramento delle condizioni sanitarie e igieniche generali e degli standard di vita) o con interventi diretti (immunizzazione o terapia di eradicazione). Anche alcune correzioni alimentari (aumento dei consumi di vegetali e la riduzione del consumo di cibi salati e affumicati) costituiscono uno strumento preventivo potenzialmente importante.

L'organizzazione del PDTA del cancro dello stomaco presso il Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS di Aviano comprende i processi che vanno dalla prevenzione, alla diagnosi precoce, alla stadiazione e alla terapia in un concetto unitario che prevede anche la ricerca trasazionale come da legge istitutiva dell'IRCCS. L'organizzazione prevede che la persona con diagnosi di precancerosi o tumore dello stomaco venga posta al centro del lavoro multidisciplinare da parte dei diversi specialisti. Durante l'intero percorso diagnostico-terapeutico e nella successiva fase di follow-up la persona assistita viene presa in carico dal Gruppo di lavoro che mantiene un costante flusso di informazioni con il Medico di Medicina Generale (MMG). In questa ottica viene anche offerta al MMG la possibilità di partecipare al meeting multidisciplinare. Massima attenzione viene posta agli aspetti di "umanizzazione" dell'intero percorso mediante monitoraggio della qualità di vita ed assistenza psicologica. Particolare cura viene rivolta alla razionalizzazione temporale e logistica di visite ed esami di stadiazione, ristadiazione post-trattamento e preoperatori. A tal fine è disponibile una figura professionale con funzione di "facilitatore" dei vari processi. Sul versante diagnostico l'integrazione di moderne metodiche di "imaging" consente di effettuare una stadiazione particolarmente accurata con la possibilità di eseguire trattamenti sempre più personalizzati. Un comprovato vantaggio per la persona che si rivolge ad un Istituto Nazionale Tumori è rappresentato dall'opportunità di partecipare a studi trasazionali e clinici nei quali si ha accesso a nuovi tipi di diagnostica e trattamento, potenzialmente più efficaci di quelli standard tradizionali. Inoltre, l'analisi delle caratteristiche biologiche del tumore e genetiche del paziente consente di effettuare terapie particolarmente mirate. A questo fine è attiva presso il CRO una bio-banca certificata nella quale vengono conservati campioni di tessuti biologici dei pazienti che possono venire utilizzati anche per analisi successive finalizzate all'identificazione di nuovi marcatori e bersagli molecolari per terapie innovative.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

2 Scopo e campo di applicazione

Il PDTA rappresenta lo strumento per la standardizzazione e la verifica dell'integrazione dei vari processi assistenziali e di ricerca translazionale.

Il presente PDTA si applica a tutti i pazienti con sospetta o accertata neoplasia gastrica che accedono, nelle diverse modalità (MMG, altri specialisti, PS), ai servizi del CRO per la presa in carico.

3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
EGDS	Esofagogastroduodenoscopia
LG	Linee Guida
MMG	Medico Medicina Generale
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
SOC	Struttura Operativa Complessa
SSD	Struttura Semplice Dipartimentale
SSR	Servizio Sanitario Regionale

4 Criteri di ingresso

Tutti i casi di pazienti con precancerosi e cancro gastrico afferenti al CRO.

5 Criteri di uscita

Impossibilità al follow-up, grave morbidità, decesso.

6 Ricognizione dell'esistente

La gestione dei casi di neoplasia gastrica è discussa dal gruppo di lavoro multidisciplinare CRO (GAMO Apparato digerente) che include le seguenti figure:

- Chirurghi dedicati alla chirurgia del carcinoma gastrico
- Gastroenterologi dedicati alla patologia
- Oncologi Medici dedicati alla patologia
- Oncologi Radioterapisti dedicati alla patologia
- Radiologo (interventista)
- Medico Nucleare
- Patologo
- Biologi Molecolari
- Un pool infermieristico multidisciplinare dedicato (supporto assistenziale)
- Un Case-Manager del MDT
- Una Segreteria del MDT

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Un Data-Manager dei Trials Clinici.

Collaborazioni aggiuntive

- Specialista di cure palliative
- Psicologo
- Epidemiologo-biostatista
- Medici di Medicina Generale (MMG)
- Rappresentante dei pazienti

6.1. Punti di accesso al percorso

Medico Medicina Generale

Medico di altra Struttura Ospedaliera

Consulto Occasionale

Centro Unico Di Prenotazione (CUP)

6.2. Stadiazione

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

Il referto è redatto da un patologo con esperienza nel settore e la diagnosi istologica è classificata secondo i criteri WHO.

In presenza di malattia metastatica la diagnosi istologica include la valutazione dell'espressione di HER-2, PD-L1 CPS score e MMR con immunisto chimica +/-FISH.

Le procedure di valutazione iniziale comprendono:

- Esame obiettivo;
- Esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale);
- Esofagogastroduodenoscopia con biopsia, preferibili biopsie multiple (almeno 6) con macropinza;
- TC torace-addome-pelvi con mdc

Lo stadio deve essere assegnato secondo quanto descritto nella VIII edizione del manuale TNM (2016).

L'ecoendoscopia si è rivelata utile nel determinare l'estensione distale e prossimale del tumore e lo stadio T. Tale esame può essere utile anche nella valutazione dello stadio N. Questo esame potrebbe non essere necessario nei pazienti con malattia metastatica.

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

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.

6.3. Valutazione del rischio di cancro gastrico familiare e counselling genetico

Il tumore gastrico di tipo familiare è associato ad una gastrite atrofica associata ad una cronica infezione da HP. Gli esami di screening sono rappresentati dallo studio funzionale delle secrezioni gastriche con il dosaggio del pepsinogeno I e II, della gastrina G-17 e degli anticorpi HP e dallo studio morfologico della mucosa gastrica con gastroscopia e prelievi biptici multipli secondo il modello OLGA. Il follow-up di questi soggetti dipende dal risultato dei suddetti test:

- Se c'è in atto una infezione da HP, in assenza di segni funzionali di gastrite atrofica, viene programmata la terapia eradicante con controllo successivo con la ricerca dell'antigene HP fecale.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Se gli esami di screening indicano la presenza di una gastrite atrofica con inversione del rapporto Pepsinogeno I e II, la gastroscopia viene programmata ogni 3 anni.

Sono a rischio anche i soggetti con gastrite atrofica autoimmune con gli anticorpi anticellule parietali gastriche. In questo caso la gastroscopia sarà eseguita ogni 3 anni o più frequentemente in presenza di lesioni precancerose o di lesioni neuroendocrine

Lo studio del rischio di cancro gastrico familiare avviene con la ricostruzione della storia familiare e la valutazione dell'istotipo dei tumori gastrici che ricorrono in famiglia e sulla base dell'immunoistochimica.

6.3.1. Famiglia con ricorrenza di cancro gastrico di tipo intestinale

In presenza di una storia familiare con cancro gastrico intestinale di alto grado e con casi giovanili (età sotto i 40 anni) oltre alla valutazione dell'HP verrà effettuata la valutazione immunoistochimica delle proteine MMR ed eventuale test genetico.

6.3.2. Famiglie con tumore gastrico ereditario diffuso

Per il sospetto di famiglie con cancro gastrico diffuso, devono ricorrere nelle famiglie tre casi di cancro gastrico diffuso di primo grado fra loro, devono essere coinvolte due generazioni ed almeno uno deve essere stato diagnosticato sotto i 40 anni o in alternativa ai casi di cancro gastrico deve ricorrere il cancro lobulare della mammella.

In questi casi è indicato il test genetico in un paziente affetto. Una volta riconosciuta la mutazione il test genetico può essere esteso ai parenti. Nei soggetti sani portatori della mutazione, la gastroscopia può non essere del tutto efficace per una diagnosi precoce e viene proposta la gastrectomia totale profilattica a 18 anni.

6.4. Gastroenterologia

Il Gastroenterologo è impegnato nel sottoporre alla terapia di eradicazione i soggetti affetti da infezione da Helicobacter Pylori. La prevenzione secondaria può essere condotta dal Gastroenterologo sottoponendo i pazienti ad alto rischio per cancro gastrico quali i familiari, soggetti con gastrite cronica atrofico- metaplastica diffusa, con gastrite cronica atrofica autoimmune, con adenomi gastrici e ulcera gastrica ad adeguato programma di follow-up per l'individuazione della lesione preneoplastica (displasia). Le recenti Linee Guida Europee raccomandano una sorveglianza endoscopica nei pazienti in cui la gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale sono estese sia nell'antro sia nel corpo (pangastrite atrofica). Per questi è raccomandato un follow-up endoscopico e biotico ogni 3 anni dopo la diagnosi, la classificazione OLGA impone un follow-up più frequente nei pazienti con stadio OLGA III-IV. Nei pazienti con displasia vi è indicazione ad un più stretto follow-up endoscopico effettuato con magnificazione o NBI per la loro maggiore accuratezza nell'identificare la lesione. Nei pazienti con displasia di basso grado endoscopicamente visibile vi è indicazione alla resezione endoscopica della lesione mediante mucosectomia/ESD, che permette anche di effettuare una più accurata diagnosi istologica. Nei pazienti con displasia di basso grado non endoscopicamente visibile è indicato un follow-up endoscopico e biotico annuale dopo la diagnosi. La displasia di alto grado necessita di un più stretto follow up endoscopico e biotico. In caso di conferma diagnostica vi è un elevato rischio di cancro sincro o di sviluppare un cancro in futuro. In questo caso dovrebbe essere considerata una stadiazione della lesione ed una successiva resezione endoscopica o chirurgica. La selezione dei pazienti ad alto rischio per neoplasia gastrica da sottoporre a gastroscopia allo scopo di aumentare le diagnosi di Early Gastric Cancer viene effettuata sulla base delle linee guida europee e sulla base degli studi transazionali effettuati al CRO che hanno evidenziato come valori cut-off del pepsinogeno I e II e della gastrina G-17 nei gruppi a medio rischio e cioè familiari di I grado e pazienti con gastriti croniche atrofiche autoimmuni sono utili ad identificare i pazienti a rischio per presenza di metaplasia intestinale, come i pazienti con mutazioni patogenetiche e non patogenetiche dell'E-Caderina e/o con profili proteici di dell'Helicobacter Pyloriche si associano ad un rischio maggiore di evoluzione a cancro gastrico. Nello screening e nella diagnosi lo specialista Gastroenterologo effettua la gastroscopia seguendo i criteri di qualità, applica le metodiche di colorazione (cromoendoscopia, NBI, et al.) di magnificazione e di endomicroscopia che permettono una elevata accuratezza della diagnosi e l'esecuzione di macrobiopsie per lo studio di marcatori tissutali utili per la terapia oncologica. L'ecoendoscopia (EUS) è il gold standard per la stadiazione loco-regionale delle forme early e delle forme localmente avanzate da avviare a chemioterapia o chemioradioterapia neoadiuvante. Le tecniche di terapia endoscopia (mucosectomia e dissezione sottomucosa) sono efficaci nelle forme precoci.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

L'innovazione tecnologica dell'imaging endoscopico offre al Gastroenterologo-Endoscopista la possibilità di identificare le lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche in stadio precoce ed è attualmente possibile poter ottenere immagini sub-cellulari e molecolari degli strati superficiali della parete gastrointestinale. Nuovi accessori quali la macropinze, inoltre, possono fornire al patologo il tessuto sufficiente per lo studio dei marcatori biologici.

Resezione endoscopica dell'early gastric cancer e ricerca transazionale nel Cancro gastrico

Il trattamento endoscopico dell'EGC

L'early gastric cancer (EGC) è un adenocarcinoma confinato alla mucosa o alla sottomucosa indipendentemente dalla presenza o meno di metastasi linfonodali. Questa neoplasia è caratterizzata dal 90% di sopravvivenza a 5 anni a differenza del cancro gastrico avanzato che ha una sopravvivenza del 35%. L'incidenza di metastasi linfonodali nell'EGC è di circa 3% nell'intramucoso, il rischio aumenta a circa il 20% quando c'è invasione della sottomucosa. L'EGC in media ha un tempo di progressione di 37 mesi prima di sviluppare un cancro avanzato. I pazienti con EGC sono più giovani e hanno sintomi da più tempo dei pazienti con cancro gastrico avanzato. Casi selezionati di EGC, che rispondano a specifici criteri endoscopici e anatomopatologici, sono da considerarsi suscettibili di resezione endoscopica, piuttosto che chirurgica, con intenti di radicalità.

La fig 1 riporta i criteri per la resezione endoscopica radicale:

Criteria for curative endoscopic resection in early gastric cancer.

	Mucosal cancer		Submucosal cancer			
	No ulcer	Ulcer present	Sm1 (≤500um)	Sm2 (>500um)		
Size(mm)	≤20	>20	≤30	>30	≤30	Any
Differentiated cancer	EMR	ESD	ESD	Surgery	ESD	Surgery
Undifferentiated cancer	Surgery	Surgery	Surgery	Surgery	surgery	surgery

EMR: endoscopic mucosal resection; ESD: endoscopic dissection; Sm1: submucosal layer 1; Sm2: submucosal layer 2.

Fattori di rischio di metastasi linfonodali nell'EGC sono: l'età < 60 anni; la morfologia depressa; l'ulcera di diametro > 2 cm; l'istotipo indifferenziato; l'invasione linfatica; l'invasione sottomucosa > 500 µm e il fenotipo gastrico mucinoso.

La ricerca transazionale nel cancro gastrico

La ricerca transazionale permette una caratterizzazione clinico-patologica, immunologica, genetica e proteomica dei pazienti a rischio di sviluppo per cancro gastrico o nel caso di carcinoma gastrico per una valutazione prognostica più accurata. A tal fine la conservazione in Biobanche di materiale istologico gastrico e di sangue periferico diventa un punto essenziale nello studio della patologia gastrica neoplastica. A tutt'oggi nessun marcatore molecolare, ad eccezione del gene CDH1 nel cancro gastrico di tipo ereditario, si è dimostrato, da solo, in grado di dare chiare e definitive indicazioni per una diagnosi predittiva e realmente precoce del cancro gastrico. È necessario pertanto associare fra loro diversi marcatori che identifichino un processo biologico fondamentale nella progressione verso il cancro gastrico. Studi in corso stanno valutando la possibilità di associare marcatori diversi al fine di permettere una diagnosi precoce e influenzare la sopravvivenza dei pazienti con cancro gastrico

6.5. Anatomia Patologica

Questo protocollo anatomopatologico si applica a tutti i carcinomi che si sviluppano nello stomaco e che non interessano la giunzione esofago gastrica (GEG). Tumori con area centrale nello stomaco prossimale entro i 5 cm dalla GEG o nella GEG non sono inclusi.

Sono esclusi i linfomi, i tumori neuroendocrini a basso grado e i sarcomi.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

➤ **Campione chirurgico rappresentato da:**

- Stomaco
 Parte di Stomaco
 Corpo gastrico
 Antro gastrico
 Esofago distale
 Duodeno prossimale
 Non specificato

➤ **Procedura**

- Resezione mucosa endoscopica
 Gastrectomia parziale prossimale
 Gastrectomia parziale distale
 Gastrectomia parziale - altro, (specificare) : _____
 Gastrectomia totale
 Altro (specificare): _____
 Non specificato

➤ **Sede Tumorale**

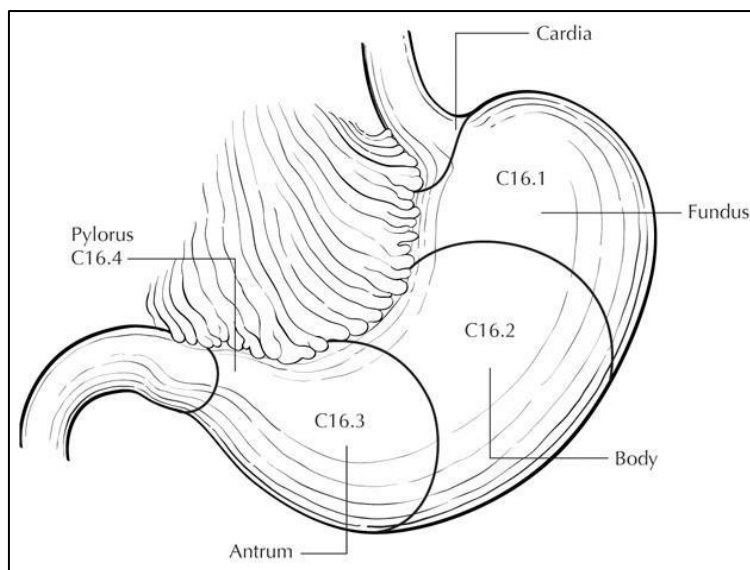
- Fondo
 Parete anteriore
 Parete posteriore
 Corpo
 Parete Anteriore
 Parete Posteriore
 Piccola curvatura
 Grande curvatura
 Antro
 Parete Anteriore
 Parete Posteriore
 Piccola Curvatura
 Grande Curvature
 Altro (specificare): _____
 Non specificato

La sede tumorale dovrebbe essere descritta tenendo presenti i seguenti punti di riferimento (Figura):

- regione gastrica: cardias (inclusa GEG), fondo, corpo, antro, piloro
- grande curvatura, piccola curvatura
- parete anteriore, parete posteriore

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



Da CAP cancer protocols in *Reporting on Cancer Specimens: Case Summaries and Background Documentation* published by the College of American Pathologists, Northfield, IL; or on the CAP website at cap.org/cancer_protocols. Tumori che interessano la GEG sono classificati a fini di stadiazione come carcinomi dell'esofago¹. La GEG è definita come la giunzione dell'esofago tubulare e lo stomaco indipendentemente dal tipo di rivestimento epiteliale dell'esofago. Anche se la natura di questi tumori (gastrici versus esofagei) è stata oggetto di controversia^{2,3} (riportato da Carneiro and Chaves⁴), dati recenti supportano la loro classificazione come esofagei. Un sistema di classificazione proposto da Siewart e colleghi divide gli adenocarcinomi che coinvolgono la GEG in 3 categorie⁶ sulla base della localizzazione dell'area centrale del tumore:

Tipo I: Adenocarcinoma dell'esofago distale con o senza infiltrazione della GEG dall'alto

Tipo II: carcinoma vero del cardias gastrico insorto dall'epitelio cardiaco o da "short segment" di metaplasia intestinale alla GEG.

Tipo III: carcinoma gastrico subcardiale che infiltra la GEG e l'esofago distale dal basso.

L'applicazione del sistema di Siewart è complicato dalla mancanza di consenso sulla definizione e natura del cardias gastrico in quanto alcuni autori lo considerano come un normale reperto anatomico, ed altri come una risposta metaplastica al danno da reflusso gastroesofageo (riportato da y Carneiro and Chaves). Anche se alcuni studi non hanno dimostrato impatto prognostico della sede tumorale, altri hanno potuto mettere in evidenza una peggiore prognosi per i tumori prossimali rispetto a quelli distali.

➤ **Dimensioni Tumorali**

Dimensione massima : _____ cm

+ Dimensioni aggiuntive: _____ x _____ cm

____ Non può essere determinato

➤ **Tipo Istologico**

____ Adenocarcinoma

Classificazione di Lauren dell'adenocarcinoma :

____ Tipo intestinale

____ Tipo diffuso (carcinoma ad anello con castone se >50% di cellule signet-ring)

____ Tipo Misto (approssimativamente quantità uguali di intestinale e diffuso) Classificazione

alternativa(basata sulla Classificazione WHO):

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Adenocarcinoma Tubulare (intestinale)
- Carcinoma poco coesivo (incluso l'adenocarcinoma misto con >50% di cellule signet-ring)
- Carcinoma diffuso (carcinoma non coesivo, >80% diffuso/cellule signet-ring)
- Adenocarcinoma mucinoso (>50% mucinoso)
- Adenocarcinoma papillare
- Adenocarcinoma epatoide
- Carcinoma con stroma linfoide (carcinoma midollare)
- Carcinoma neuroendocrino ad alto grado
 - Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule
 - Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule
 - Carcinoma misto adenoneuroendocrino
- Carcinoma spinocellulare
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma indifferenziato
- Altro (specificare): _____

La classificazione recentemente rivista, proposta dalla WHO, è quella raccomandata (Tabella 1) ma non è richiesta per uso clinico. Comunque questo schema classificativo non distingue tra carcinoma gastrico di tipo diffuso e carcinoma di tipo intestinale, mentre include il carcinoma a cellule ad anello con castone nella categoria poco coesiva. Perciò la classificazione di Lauren può essere usata assieme a quella WHO.

Con l'eccezione del raro carcinoma a piccole cellule dello stomaco che ha una prognosi sfavorevole, la maggior parte delle analisi multivariate non mostra alcun effetto del tipo tumorale, indipendentemente dallo stadio, sulla prognosi.

Tabella1. Classificazione WHO del carcinoma dello stomaco

Tipo tumorale	Aspetti Istologici
Adenocarcinoma	
Adenocarcinoma papillare Adenocarcinoma tubulare	Esofitico, con proiezioni tumorali frondose allungate con asse fibrovascolare; usualmente basso grado.
Adenocarcinoma mucinoso	Tubuli ramificati dilatati o a fessura; usualmente basso grado anche se esistono forme poco differenziate.
Carcinoma poco coesivo, incluso carcinoma ad anello con castone ed altre varianti	Contiene più del 50% di laghi di mucina extracellulare. Può comprendere sparse cellule ad anello con castone.
Carcinoma adenosquamoso	Mistura di componenti ghiandolare e squamosa; la componente squamosa deve comprendere almeno il 25 % del volume tumorale.
Carcinoma con stroma linfoide (carcinoma midollare)	Strutture ghiandolari poco sviluppate, associate a stroma con prominente infiltrato linfoide. Associato con infezione EBV, può avere una prognosi più favorevole.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Adenocarcinoma epatoide	Cellule tumorali grandi e poligonali con citoplasma eosinofilo che somigliano a cellule epatiche; possono esprimere alfa fetoproteina
Carcinoma spinocellulare	Si ritrovano forme cheratinizzanti e non cheratinizzanti .
Carcinoma indifferenziato	Carcinoma ad alto grado che non può essere ulteriormente classificato come adenocarcinoma, carcinoma spinocellulare, o come altre varianti riconosciute

La classificazione di Lauren cioè intestinale e diffusa e la classificazione di Ming cioè tipo espansivo od infiltrativo possono essere incluse. In generale vi sono significative correlazioni tra i vari sistemi classificativi.¹¹

Il sistema WHO classifica lesioni premaligne del tratto gastrointestinale come neoplasia intraepiteliale. Per scopi di “data reporting” la displasia di alto grado in un campione di resezione gastrica è riportata come “carcinoma in situ”. Il termine “carcinoma in situ” non è ampiamente accettato quando applicato alle lesioni ghiandolari neoplastiche del tratto gastrointestinale ma è ritenuto valido per i registri tumori.

➤ **Grado istologico**

- Non applicabile
- GX: non può essere determinato
- G1: ben differenziato
- G2: Mediamente differenziato
- G3: Poco differenziato
- G4: Indifferenziato
- Altro (specificare): _____

Per l’adenocarcinoma è adottato un sistema di grading istologico basato sulla entità della differenziazione ghiandolare, come di seguito specificato:

- Grado X Non può essere determinato
- Grado 1 Ben differenziato (più del 95% del tumore è composto da ghiandole)
- Grado 2 Mediamente differenziato (dal 50% al 95% è composto da ghiandole)
- Grado 3 Poco differenziato (49% o meno del tumore è composto da ghiandole)

Carcinoma con cellule ad anello con castone sono di alto grado e sono classificati come grado 3. Carcinomi neuroendocrini a piccole cellule e carcinomi indifferenziati sono classificati come grado 4. Per il carcinoma spinocellulare è suggerito il seguente sistema di “grading”:

- Grado X Il grado non può essere determinato
- 1 Ben differenziato
- Grado 2 Mediamente differenziato
- Grado 3 Poco differenziato

Anche se il grado ha poco impatto sulla sopravvivenza nei pazienti che hanno subito resezione tumorale completa,¹² influisce invece sulla reseccabilità a margini negativi, essendo i tumori ad alto grado meno reseccabili a margini liberi.

➤ **Estensione microscopica del tumore**

- Non può essere determinata
- Non evidenza di tumore residuo primario

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Displasia di alto grado /carcinoma in situ
- Il tumore invade la lamina propria
- Il tumore invade la muscolaris mucosae ma non la supera
- Il tumore invade la sottomucosa
- Il tumore invade la muscolare propria
- Il tumore invade il connettivo sottosieroso senza interessamento del peritoneo viscerale
- Il tumore penetra la sierosa (peritoneo viscerale)
- Il tumore invade le strutture adiacenti (specificare) : _____
- Il tumore penetra attraverso al superficie del peritoneo viscerale (sierosa) ed invade le strutture adiacenti (specificare: _____)

➤ **Margini**

Se tutti i margini sono indenni da neoplasia:

Distanza del carcinoma dal margine più vicino margine: _____mm _____cm

Specificare margine: _____

Per i campioni da resezione chirurgica, I margini sono il prossimale , il distale, e il radiale. Quest'ultimo è dato dai margini dei tessuti molli non peritonealizzati più vicini alla parte più profonda di penetrazione del tumore. Nello stomaco, i margini di resezione del piccolo omento (legamenti epatoduodenale ed epatogastrico) e del grande omento sono solo i margini radiali. Per i campioni di resezione endoscopica i margini sono i margini periferici mucosi e il margine profondo di resezione. Può essere utile chinare il margine più vicino al tumore con inchiostro. I margini così marcati dovrebbero essere definiti nella descrizione macroscopica.

Margine prossimale

- Non può essere valutato
- Indenne da carcinoma invasivo, carcinoma in situ e displasia ghiandolare di basso grado
- Infiltrato da carcinoma invasivo
- Interessato da carcinoma in situ
- Interessato da displasia ghiandolare di basso grado

Margine Distale

- Non può essere valutato
- Indenne da carcinoma invasivo, carcinoma in situ e displasia ghiandolare di basso grado
- Infiltrato da carcinoma invasivo
- Interessato da carcinoma in situ
- Interessato da displasia ghiandolare di basso grado

Margine Omentale (radiale)

- Non può essere valutato
- Indenne da carcinoma invasivo
- Margine omentale infiltrato da neoplasia
 - Margine del grande omento infiltrato da carcinoma invasivo
 - Margine del piccolo omento infiltrato da carcinoma invasivo

Margine profondo (resezioni endoscopiche mucose) (richiesto solo se applicabile)

- Non può essere valutato
- Indenne da carcinoma invasivo
- Infiltrato da carcinoma invasivo

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Margini mucosi (resezioni endoscopiche) (richiesti solo se applicabili)

- Non possono essere valutati
- Indenni da carcinoma invasivo, carcinoma in situ e displasia ghiandolare di basso grado
- Infiltrati da carcinoma invasivo
- Interessati da carcinoma in situ
- Interessati da displasia ghiandolare di basso grado

Altri margini (richiesti solo se applicabili)

Specificare i margini: _____

- Non possono essere valutati
- Indenni da carcinoma invasivo
- Infiltrati da carcinoma invasivo

➤ **Effetti del trattamento (carcinomi trattati con terapia neoadiuvante) (richiesti solo se applicabili)**

- Nessun precedente trattamento
- Trattamento
 - Non residuo tumorale (risposta completa)
 - Risposta marcata (minimo residuo tumorale)
 - Risposta moderata (moderato residuo)
- Nessuna definita risposta identificata
- Non noti

La risposta del tumore a precedente chemio-radio-terapia dovrebbe essere riportata anche se sistemi di grading non sono stati universalmente stabiliti. Una proposta è un sistema a tre gradi che fornisce buona riproducibilità inter-osservatore.¹³ Il seguente sistema è quello suggerito:

➤ **Tumor Regression Grade (TRG)**

Descrizione	TRG
Non cellule tumorali vitali	0 (Risposta completa)
Singole cellule o piccolo gruppi di cellule tumorali	1 (Risposta marcata)
Residuo tumorale minore della fibrosi nell'area	2 (Risposta moderata)
Residuo tumorale massivo	3 (Risposta minima o no)

Un altro Sistema di grading può essere quello di Mandard et al. modificato:

Descrizione	TRG
Non cellule tumorali vitali	TRG1 (Risposta completa)
Singole cellule o piccolo gruppi di cellule tumorali	TRG2 (Risposta marcata)
Residuo tumorale minore della fibrosi nell'area	TRG3 (Risposta moderata)
Residuo tumorale maggiore della fibrosi nell'area	TRG4 (Risposta limitata)
Residuo tumorale massivo	TRG5 (Risposta minima o no)

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Laghi di mucina misurabili possono essere presenti dopo chemioradioterapia, ma non dovrebbero essere interpretati come residuo tumorale.

Possono comunque essere utilizzati altri sistemi di valutazione della risposta.^{14,15}

➤ **Invasione Linfovaskolare**

- Non identificata
- Presente
- Indeterminata

L'invasione sia di vasi venosi¹⁶ che linfatici⁹ è un fattore prognostico avverso¹⁴ ed è predittivo di metastasi linfonodali negli "early gastric cancers"¹⁷. Tuttavia la presenza microscopica di cellule tumorali in vasi linfatici o venosi non viene qualificata come estensione locale tumorale ai fini della definizione del T.¹

➤ **Invasione Perineurale**

- Non identificata
- Presente
- Indeterminata

L'invasione perineurale è considerata un fattore prognostico sfavorevole¹⁴ ed è stata associata con metastasi linfonodali negli early gastric cancers in analisi univariata ma non in multivariata.¹⁷

➤ **Stadio patologico (pTNM)**

Descrittori TNM (richiesti solo se applicabili)

- m (Tumori multipli primari)
- r (ricidiva)
- y (dopo trattamento)

Tumore Primario (pT)

- pTX: Non può essere stabilito
- pT0: Nessuna evidenza di tumore primario
- pTis: Carcinoma in situ/displasia ghiandolare di alto grado
- pT1: Il tumore invade la lamina propria, la muscolaris mucosae o la sottomucosa #
- pT1a: Il tumore invade la lamina propria o la muscolaris mucosae
- pT1b: Il tumore invade la sottomucosa
- pT2: Il tumore invade la muscolare propria
- pT3: Il tumore invade il tessuto connettivo sottosieroso, senza interessamento del peritoneo viscerale o di strutture adiacenti ##
- pT4: Il tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale) o le strutture adiacenti###
- pT4a: Il tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale)
- pT4b: Il tumore invade le strutture adiacenti

Linfonodi regionali (pN) (Note J)

- pNX: Non possono essere stabiliti

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- ___pN0: No metastasi####
 ___pN1: Metastasi in 1 - 2 linfonodi perigastrici
 ___pN2: Metastasi in 3 - 6 linfonodi perigastrici
 ___pN3: Metastasi in 7 o più linfonodi perigastrici
 ___pN3a: Metastasi in 7 - 15 linfonodi perigastrici
 ___pN3b: Metastasi in 16 o più linfonodi perigastrici

___No linfonodi inviati o trovati

Numero di linfonodi esaminati

Specificare: _____

___Il numero non può essere determinato (spiegare): _____

Numero di linfonodi metastatici

Specificare: _____

___Il numero non può essere determinato (spiegare): _____

Metastasi a distanza (pM)

___No applicabile

___pM1: Metastasi a distanza

Specificare la/e sede/i , se nota/e: _____

➤ **Raggruppamenti per stadio**

Stadio 0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1	N0	M0
Stadio 1B	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stadio IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
Stage IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
Stage IIIB	T4b	N0	or M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
Stage IIIC	T4b	N2	or M0
	T4a	N3	M0

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

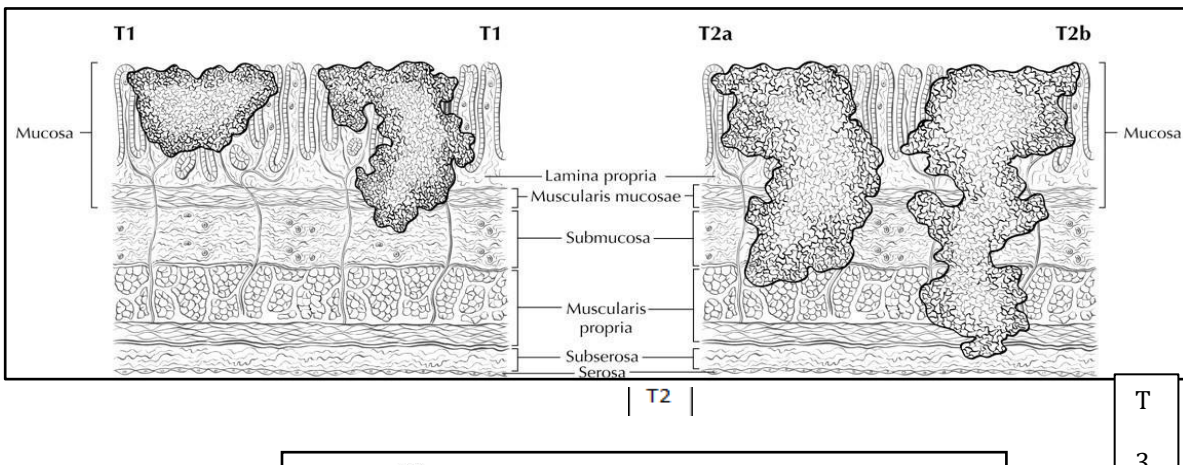
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Stage IV Any T Any N M1

La categoria T1 è stata estesa sulla base della differenza in frequenza di metastasi linfonodali. In aggiunta la sottostratificazione può essere importante come indicatore per trattamenti con procedure limitate.⁸

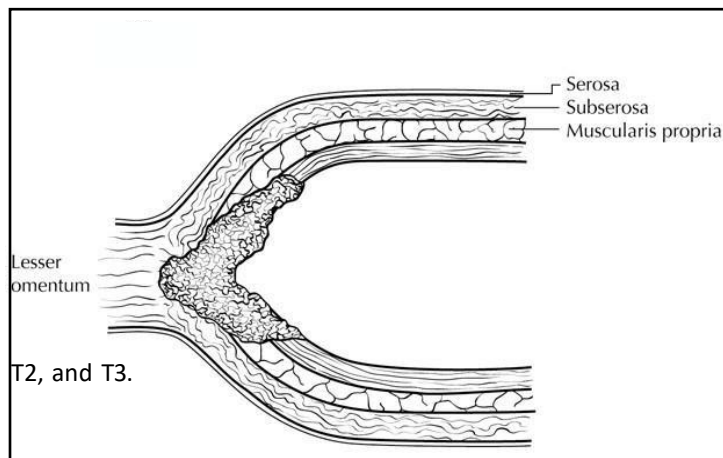
T2 ## Un tumore può penetrare nella muscolare propria con estensione nel tessuto dei legamenti gastrocolico e gastroepatico o nel grande e piccolo omento senza perforazione del peritoneo viscerale che copre tali strutture. In questo caso il tumore va classificato pT3. Se vi è penetrazione nel peritoneo viscerale di queste strutture il tumore diventa pT4.

Le strutture adiacenti allo stomaco sono la milza, il colon trasverso, il fegato, il diaframma, il pancreas, la parete addominale, la ghiandola surrenalica, il rene, il piccolo intestino e il retroperitoneo. L'estensione intramurale nel duodeno o nell'esofago non è considerata come invasione di struttura adiacente ma è classificata in base alla profondità della maggiore invasione in ognuna di queste sedi.

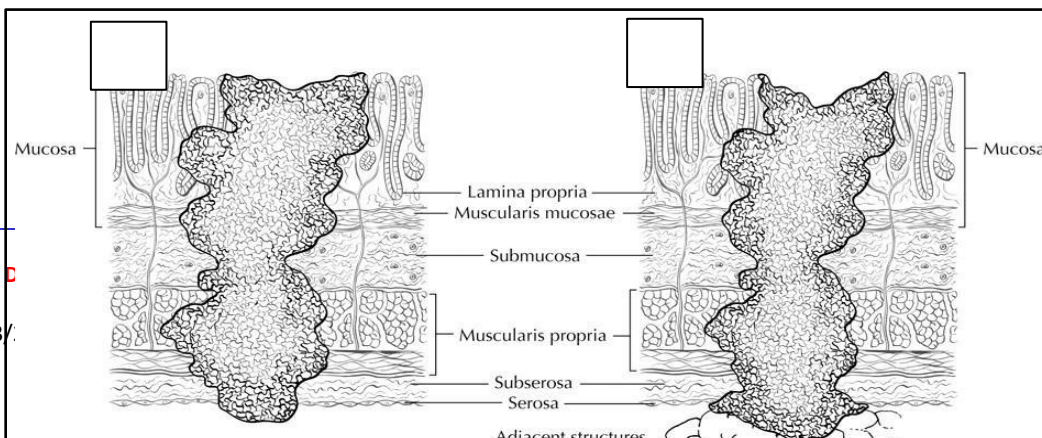


T
3

Definizioni di T1,



T2, and T3.



T
3

T4

T4

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

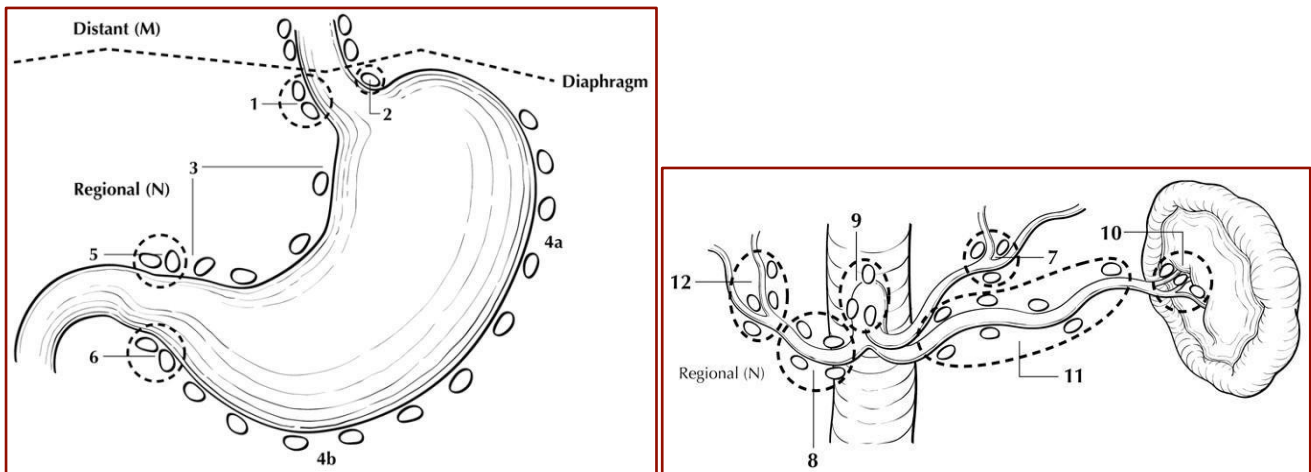
Definizioni di T4.

Una designazione N0 dovrebbe essere usata se tutti i linfonodi esaminati sono negativi indipendentemente dal numero totale di linfonodi rimossi ed esaminati. I linfonodi che contengono cellule tumorali isolate, definiti come cellule singole o piccoli gruppi non più grandi di 0,2 mm in diametro sono classificati pN0.

Depositi discontinui senza evidenza di linfonodo residuo, localizzati nel tessuto sottosieroso adiacente ad un carcinoma gastrico sono considerati metastasi linfonodali regionali in accordo con AJCC/TNM /7° ed. I noduli impianti sulla superficie peritoneale sono considerati metastasi a distanza (M1).

➤ **Linfonodi Regionali**

Le aree nodali specifiche dello stomaco sono riportate di seguito¹



Grande curvatura dello stomaco: grande curvatura, grande omento, gastroduodenali, gastroepiploici, pilorici, e pancreaticoduodenali

Area Pancreatica e splenica: Pancreaticolienali, peripancreatici, splenici

Piccola curvatura dello stomaco: Piccola curvatura, piccolo omento, gastrici sinistri, cardioesofagei, epatici comuni, celiaci, e epatoduodenali

L'interessamento di altri linfonodi intraddominali come gli epatoduodenali, retropancreatici, mesenterici, e para aortici è considerato come metastasi a distanza.

➤ **Aspetti patologici aggiuntivi**

- ___ Nessuno identificato
- ___ Metaplasia intestinale
- ___ Displasia
 - ___ Displasia ghiandolare di basso grado
 - ___ Displasia ghiandolare di alto grado
- ___ Gastrite
 - ___ Gastrite associata ad *Helicobacter pylori*
 - ___ altre gastriti (specificare): _____
- ___ Polipi (tipi): _____
- ___ altre (specificare): _____

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

➤ **Studi ancillari**

Determinazione immunoistochimica di Her 2 Neu, e in casi di dubbia amplificazione genica, accertamento SISH dello stato di HER2.

Protocollo per prelievi bioptici in soggetti con neoplasie dell'apparato digerente

La recente introduzione di test predittivo-prognostici nella terapia oncologica per l'utilizzo di farmaci biologici rende necessario da parte del Gastroenterologo- Endoscopista fornire al Patologo una quantità di materiale bioptico sufficiente

- per la diagnosi
- per la caratterizzazione biopatologica a fini prognostico-predittivi

Attualmente esistono pinze per endoscopia (Jumbo, Max) che possono fornire delle prese bioptiche che in volume singolo o aggregato (bio multiple) consentono di avere quantità di materiale adeguato per tutte le esigenze prospettate.

Scopo di questo protocollo è di descrivere il percorso diagnostico-terapeutico con la metodologia di prelievo per le neoplasie del tratto gastroenterico.

Metodologia

Tutti i pazienti con neoplasie del tratto gastroenterico (in particolare del tratto digestivo) verranno sottoposti a prelievo bioptico con pinze Max o Jumbo in numero adeguato di prelievi sulle aree neoplastiche in particolare ove possibile su guida NBI

In dettaglio si eseguiranno

N. 8 prelievi di diametro compreso tra 0,2 e 0,5 cm per diagnostica convenzionale e test HER2 in immunoistochimica, da fissare in formalina in unico barattolo /blocco.

In tutti i casi dovrà essere eseguito, per ciascun item, anche almeno un prelievo (0.5 cm) da tessuto sano.

6.6. Chirurgia

Le indicazioni ed il tipo di trattamento chirurgico variano a seconda dello stadio della neoplasia:

LA RESEZIONE ENDOSCOPICA

Trova indicazione nell'early gastric cancer di tipo intestinale sec. La classificazione di Lauren, limitato alla mucosa, ben differenziato di diametro inferiore a 2 cm, senza invasione linfatica o vascolare e/o ulcera intralesionale (**ct1a**). 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.

LA RESEZIONE PARZIALE O TOTALE CON DISSEZIONE LINFONODALE D1 (linfonodi 1-7)

Trova indicazione nell'early gastric cancer che non soddisfa i criteri di resezione endoscopica e per gli early gastric cancer estesi alla sottomucosa (**ct1b**) di tipo differenziato ma di dimensioni inferiori a 15 mm.

Il margine libero di resezione è considerato idoneo se \geq di 2 cm.

LA RESEZIONE PARZIALE O TOTALE CON DISSEZIONE LINFONODALE D1+ (linfonodi 1-9)

Trova indicazione in tutti gli altri casi di **ct1NO**.

GASTRORESEZIONE SUBTOTALE O TOTALE CON DISSEZIONE LINFONODALE D2

(linfonodi 1-12a)

Trova indicazione nel carcinoma gastrico **ct2, ct3, ct4a, in caso di N+**.

Prevede la gastrectomia totale o subtotale con margini di resezione liberi da malattia, l'exeresi "en bloc" di grande e piccolo omento, ed asportazione "en bloc" dei linfonodi loco-regionali. Il margine libero di resezione deve essere \geq 4 cm nel caso di tumori di tipo intestinale, \geq 5cm in tutti gli altri casi.

INTERVENTI ALLARGATI (raramente gastrectomia/gastrectomia comprendente milza, coda del pancreas, mesocolon, colon trasverso, diaframma, lobo epatico sinistro)

Trovano indicazione quando vi sia infiltrazione ad organi contigui (**ct4b selezionati**) ma in assenza di metastasi epatiche o peritoneale con l'obiettivo di poter ottenere una resezione completa (**R0**).

Splenectomia:

Trova indicazione nel caso di interessamento macroscopico dei linfonodi dell'ilo splenico e dell'arteria splenica ed in caso di coinvolgimento per contiguità della malattia (T4b) nei tumori del terzo medio o superiore.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Pancreasectomia distale:

Trova indicazione solo nel caso di infiltrazione della capsula pancreatica.

LINFOADENECTOMIA

La linfadenectomia D2 (1-12a) va considerata la dissezione linfonodale standard nel trattamento chirurgico radicale perché consente una corretta stadiazione della neoplasia e può essere nei tumori ad estensione loco-regionale.

METASTASI A DISTANZA

Vengono considerate metastasi a distanza anche:

citologia positiva sul lavaggio peritoneale

metastasi ai linfonodi periaortici

CANCRO DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA

Per le neoplasie della giunzione gastro-esofagea è possibile utilizzare un approccio solo laparotomico oppure combinato toraco-addominale. In entrambi i casi, l'exeresi viene estesa almeno 5 cm cranialmente alla estensione macroscopica della neoplasia. Viene comunque sempre eseguito l'esame istologico al congelatore della trancia esofagea.

CHIRURGIA MINI-INVASIVA

Negli early gastric cancer la gastresezione sub-totale distale con tecnica laparoscopica è sovrapponibile alla tecnica "open" sia in termini di complicanze post-operatorie che di risultati oncologici (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia).

CARCINOSI PERITONEALE

Nel caso di carcinosi peritoneale sincrona o metacrona la chirurgia resettiva e la chemioterapia sistemica non sono trattamenti efficaci. La chirurgia citoreduttiva e la chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) vengono proposti all'interno di studi clinici controllati.

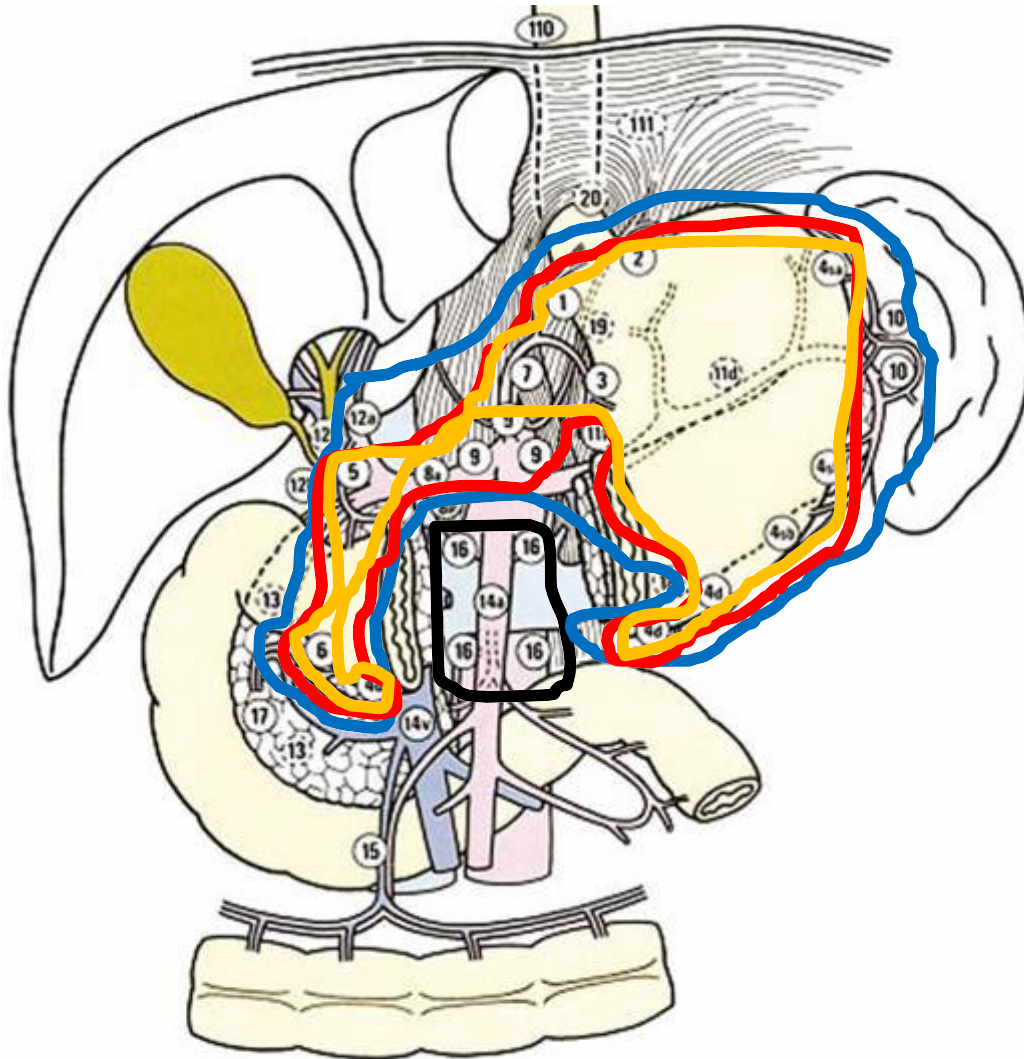
LAPAROSCOPIA DI STADIAZIONE E LAVAGGIO PERITONEALE

La laparoscopia di stadiazione viene utilizzata per una più accurata valutazione della presenza di carcinosi peritoneale. Inoltre, il lavaggio peritoneale che viene eseguito in corso di laparoscopia di stadiazione rappresenta, in caso di positività, un'indicazione al trattamento chemioterapico o radio-chemioterapico preoperatorio. Questa metodica di stadiazione è indicata nei casi >cT1b. La positività o negatività della citologia peritoneale consente al chirurgo di modificare le strategie terapeutiche per quanto riguarda l'estensione della resezione (interventi meno demolitivi e linfadenectomia solo D1 in presenza di citologia positiva). Poiché l'incidenza di recidiva peritoneale nei pazienti con citologia positiva è molto elevata, la chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) può venire proposta in associazione alla resezione gastrica R0.

Trattamento chirurgico	Margini	Linfadenectomia	Altro	Caveat
T1N0	Margine libero 2 Cm	D1 /D1+		
T2-4a o N+	Margine libero (4/5 cm a sec. Istologia)	D2		
T4 bM0	Margine libero (4/5 cm a sec. Istologia)	D2	Exeresi allargate	<u>Solo se tecnicamente eseguibile R0</u>

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



Linfoadenectomia D1 (giallo)

Linfoadenectomia D1+ (rosso)

Linfoadenectomia D2 (blu)

Metastasi linfonodali considerate M+ (nero)

6.7. Terapia medica nella malattia localizzata

Chemioterapia perioperatoria

Il beneficio di un trattamento chemioterapico perioperatorio è stato dimostrato in due studi clinici di fase III randomizzati (MAGIC [1] e ACCORD [2]) che hanno confrontato il trattamento con la sola chirurgia. In entrambi gli studi lo schema chemioterapico prevedeva una combinazione di fluorouracile e cisplatino. La chemioterapia somministrata prima e dopo la chirurgia migliorava significativamente la probabilità di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia.

Una revisione sistematica del 2013 [3] ha incluso 14 studi randomizzati (2422 pazienti) e ha confermato un miglioramento della sopravvivenza globale, del tasso di resezione R0 e della sopravvivenza libera da malattia con

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

l'utilizzo di una terapia sistemica preoperatoria. Inoltre, la scarsa tolleranza al trattamento chemioterapico postoperatorio conferma l'utilità di anticipare la terapia sistemica in fase preoperatoria.

Recentemente lo studio FLOT4 [4] ha confrontato l'utilizzo di una tripletta a base di docetaxel, oxaliplatino e fluorouracile (FLOT) rispetto alla combinazione standard (ECF), dimostrando un vantaggio in termini di risposta patologica (ypT1 25% versus 15% e ypN0 49% vs 41%), sopravvivenza libera da progressione (30 versus 18 mesi) e sopravvivenza globale (endpoint primario, 50 versus 35 mesi) a favore dello schema di combinazione sperimentale.

Una successiva network metanalisi ha confermato il vantaggio della chemioterapia perioperatoria includente i taxani [5].

Pertanto, ad oggi il trattamento perioperatorio secondo lo schema FLOT rappresenta lo standard terapeutico per i pazienti in grado di tollerare questa terapia di combinazione. Tale trattamento risulta indicato nei pazienti con stadiazione a partire da cT2 e/o N+ [6–8]. Pazienti con uno stadio cT1 N0 o non candidabili ad un trattamento chemioterapico sistemico dovrebbero essere candidati all'intervento chirurgico upfront.

Si raccomanda, per ogni caso clinico, la discussione in sede multidisciplinare (GAMO) per porre indicazione ad un trattamento chemioterapico perioperatorio.

Per i pazienti con carcinoma gastrico dMMR/MSI-H candidati ad un trattamento perioperatorio con l'obiettivo di ottenere un downstaging tumorale può essere proposto un trattamento chemioterapico con schema FLOT; tuttavia, la reale efficacia della chemioterapia in questo sottogruppo di pazienti non è chiara e si raccomanda l'arruolamento in studi clinici con immunoterapia.

Per quanto attualmente non raccomandata, la valutazione preoperatoria dello stato di HER2, delle proteine del mismatch repair (MMR) o dell'instabilità dei microsatteliti (MSI) e di PD-L1 CPS (Programmed Death Ligand 1, Combined Positive Score) potrebbe essere propedeutica all'arruolamento dei pazienti in studi clinici con terapie anti-HER2 e/o inibitori del checkpoint immunitario.

Il trattamento in fase preoperatoria dovrebbe essere avviato non appena completata la stadiazione; la chemioterapia nella fase post-operatoria andrebbe avviata entro otto settimane dall'intervento chirurgico.

I trattamenti raccomandati in fase perioperatoria sono:

- Nei pazienti fit: **FLOT** (docetaxel 50 mg/m² ev, oxaliplatino 85 mg/m² ev e 5-fluorouracile 2600 mg/m² in infusione continua ev in 24 ore) ogni 14 giorni per 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori.
- Nei pazienti unfit: chirurgia upfront versus trattamento a base di due farmaci (es. **FOLFOX**: 5-fluorouracile 400 mg/m² ev in bolo, oxaliplatino 85 mg/m² ev e 5-fluorouracile 2400 mg/m² in infusione continua ev in 46 ore, ogni 14 giorni).

Nei pazienti con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea può essere preso in considerazione un trattamento preoperatorio chemioradioterapico, in particolare nei Siewert 1 e 2. Per indicazioni e schemi di trattamento si rimanda al paragrafo dedicato.

Chemioterapia adiuvante

Sono stati condotti diversi studi randomizzati volti a indagare il beneficio di una chemioterapia adiuvante nei pazienti non sottoposti a trattamento perioperatorio che tuttavia rimane ad oggi lo standard terapeutico.

Il trattamento andrebbe avviato entro le otto settimane successive all'intervento chirurgico, in base ai tempi di recupero del paziente.

La combinazione di capecitabina e oxaliplatino (regime XELOX) è stata confrontata con la sola chirurgia nello studio randomizzato di fase III CLASSIC condotto in Corea, Cina e Taiwan. La combinazione ha indotto un beneficio a 3 anni sia in termini di DFS rate a 3 anni (74% vs 59%) che di sopravvivenza a 5 anni (78% vs 69%) [9]. I pazienti erano stati sottoposti a gastrectomia curativa con linfadenectomia D2.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Una metanalisi del 2010 del gruppo GASTRIC ha confermato che la chemioterapia a base di fluoropirimidine determina un incremento della sopravvivenza globale a 5 anni di circa il 6% rispetto alla sola chirurgia (HR 0.82) [10]. Una successiva network metanalisi ha individuato uno schema terapeutico a base di oxaliplatino e fluoropirimidine come miglior trattamento adiuvante dopo resezione curativa [11]. È da sottolineare come i dati relativi alla chemioterapia di combinazione oxaliplatino/fluoropirimidine siano limitati nella popolazione occidentale.

Anche nel setting adiuvante l'efficacia di un trattamento chemioterapico risulta dibattuta nei pazienti dMMR/MSI-H.

I regimi proponibili in fase adiuvante, dove si sia ottenuta una resezione curativa con linfadenectomia D2, sono:

- **CAPOX:** capecitabina 2000 mg/m² die per os gg1-14 e oxaliplatino 130 mg/m² ev g1 ogni 21 giorni per 8 cicli.
- **FOLFOX:** 5-fluorouracile 400 mg/m² ev in bolo, oxaliplatino 85 mg/m² ev e 5-fluorouracile 2400 mg/m² in infusione continua ev in 46 ore ogni 14 giorni per 12 cicli.
- Un trattamento con solo fluoropirimidine nei pazienti non in grado di tollerare un trattamento di combinazione.

L'utilizzo di una strategia integrata di chemioradioterapia non è routinariamente consigliato ed andrebbe riservato a casi selezionati (es. chirurgia R1, linfadenectomia non adeguata), previa discussione multidisciplinare. Per gli schemi e i regimi utilizzati si rimanda al paragrafo dedicato.

6.8. Terapia medica nello stadio localmente avanzato non operabile o metastatico

Prima linea

La chemioterapia rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento per i pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico, poiché rispetto alla sola terapia di supporto migliora la sopravvivenza globale (11 mesi versus 4.3 mesi), la palliazione dei sintomi e la qualità di vita [6–8].

La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia in termini di sopravvivenza (HR 0.84, 95% IC 0.79-0.89), tasso di risposte obiettive (39% vs 23%) e tempo alla progressione (HR 0.69, 95%IC 0.55-0.87): rappresenta infatti l'opzione terapeutica di prima scelta.

Il trattamento chemioterapico standard è rappresentato da una doppietta a base di fluoropirimidine (5-fluorouracile o capecitabina) e sali di platino (cisplatino o oxaliplatino).

L'utilizzo dell'oxaliplatino al posto di cisplatino ha determinato un'efficacia almeno sovrapponibile al cisplatino ed una maggiore maneggevolezza senza incremento delle tossicità, per cui è da consigliarsi come prima scelta [12]. L'oxaliplatino inoltre può essere raccomandato anche nei pazienti anziani o fragili (studio fase III GO-2 [13]).

È stata dimostrata un'efficacia sovrapponibile tra infusione continua di 5-fluorouracile e capecitabina per bocca [12]. L'utilizzo di 5-fluorouracile potrebbe essere indicato nei pazienti con disfagia.

Una tripletta contenente taxano (docetaxel) potrebbe essere considerata solo in pazienti selezionati: giovani, con performance status ottimale e senza comorbidità di rilievo [14].

In caso di controindicazioni o intolleranza ai sali di platino, il regime a base di irinotecan e 5-fluorouracile (FOLFIRI) può essere una valida opzione terapeutica, supportata da due studi di fase III [15,16].

È importante sempre valutare l'opportunità di arruolamento in studio clinico, qualora disponibile.

Per la scelta del trattamento di prima linea ad oggi è raccomandata la valutazione istologica di tre biomarcatori predittivi di risposta ai trattamenti:

1. espressione del recettore HER2 mediante immunistochemical o amplificazione del gene HER2 mediante ibridazione in situ nei casi di dubbia HER2 positività (IHC score 2+)
2. espressione di PD-L1 mediante immunistochemical secondo il CPS (Combined Positive Score)
3. espressione delle proteine del mismatch repair (MMR) o analisi PCR dell'instabilità dei microsatelliti (MSI)

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

La valutazione di questi tre parametri deve essere effettuata presso centri di Anatomia Patologica Accreditati ed il risultato dovrà essere disponibile prima dell'inizio del trattamento di prima linea e/o prima della discussione del caso in sede multidisciplinare (GAMO).

Il GAMO dovrà valutare il caso del paziente nella sua globalità, dovrà considerare sia trattamenti standard che l'inserimento in studi clinici con farmaci innovativi, sempre dopo aver discusso le opzioni terapeutiche con il paziente nel rispetto delle sue volontà.

Il GAMO dovrà valutare anche le necessità di attivare le terapie di supporto per il paziente, come il supporto nutrizionale, la valutazione antalgica, il counselling psico-oncologico, la palliazione endoscopica in caso di disfagia, la valutazione radioterapica in caso di emorragia, la valutazione presso l'ambulatorio di cure palliative in caso di condizioni generali non ottimali per avviare un trattamento oncologico.

Carcinoma gastrico HER2 negativo e CPS score <5

I regimi chemioterapici a base di fluoropirimidina e sali di platino rappresentano gli schemi raccomandati per la prima linea di trattamento nel carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico, HER2 negativo e con PD-L1 CPS score <5.

Regimi raccomandati:

- **FOLFOX:** 5-fluorouracile 400 mg/m² ev in bolo, oxaliplatino 85 mg/m² ev e 5-fluorouracile 2400 mg/m² in infusione continua ev in 46 ore ogni 14 giorni
- **CAPOX:** 2000 mg/m² die per os gg1-14 e oxaliplatino 130 mg/m² ev g1 ogni 21 giorni

Carcinoma gastrico HER2 negativo e CPS score ≥5

Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato inoperabile o metastatico, HER2 negativo e con espressione di PD-L1 CPS score ≥5, l'aggiunta di nivolumab al trattamento chemioterapico con oxaliplatino e fluoropirimidina deve essere il trattamento di prima scelta.

Lo studio Checkmate-649 ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza globale (14.4 versus 11.1 mesi), sopravvivenza libera da progressione (8.3 versus 6.1 mesi), risposte obiettive (60% versus 45%) e durata della risposta (9.6 versus 7.0 mesi) rispetto alla chemioterapia da sola, con un profilo di tossicità accettabile e maneggevole [18]. Nivolumab associato alla chemioterapia ha evidenziato risposte durature e un netto miglioramento della sopravvivenza globale anche nei pazienti con malattia MSI-H rispetto alla sola chemioterapia (38.7 versus 12.3 mesi) [18].

Regimi raccomandati:

- **FOLFOX + nivolumab:** 5-fluorouracile 400 mg/m² ev in bolo, oxaliplatino 85 mg/m² ev, 5-fluorouracile 2400 mg/m² in infusione continua ev in 46 ore e nivolumab 240 mg ev ogni 14 giorni
- **CAPOX + nivolumab:** capecitabina 2000 mg/m² die per os gg1-14, oxaliplatino 130 mg/m² ev g1 e nivolumab 360 mg ev g1 ogni 21 giorni

Carcinoma gastrico HER2 positivo (IHC score 3+ o IHC 2+/ISH+)

Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato inoperabile o metastatico HER2 positivo, l'aggiunta di trastuzumab (anticorpo monoclonale anti-HER2) al trattamento chemioterapico a base di sali di platino e fluoropirimidine deve essere considerato il trattamento di prima scelta.

Lo studio di fase III ToGA ha dimostrato infatti la superiorità in termini di sopravvivenza globale (13.8 versus 11.1 mesi, HR 0.74), sopravvivenza libera da progressione (6.7 versus 5.5 mesi, HR 0.71), tempo alla progressione, risposte obiettive e durata della risposta del trattamento con trastuzumab associato alla chemioterapia a base di cisplatino e fluoropirimidina rispetto alla sola chemioterapia, con un buon profilo di tollerabilità [19].

La sostituzione di cisplatino con oxaliplatino può essere considerata sulla base di uno studio di fase II che ha dimostrato un'equivalente efficacia e minor tossicità [20].

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Regimi proponibili:

- **FP (fluorouracile-cisplatino) + trastuzumab:** 5-fluorouracile 800 mg/m² in infusione continua ev gg1-5, cisplatino 80 mg/m² ev g1 e trastuzumab 6 mg/kg ev g1 ogni 21 giorni
- **XP (capecitabina-cisplatino) + trastuzumab:** capecitabina 2000 mg/m² die per os gg1-14, cisplatino 80 mg/m² ev g1, trastuzumab 6 mg/kg ev g1 ogni 21 giorni
- **FOLFOX + trastuzumab (regime non in label):** 5-fluorouracile 400 mg/m² ev in bolo, oxaliplatino 85 mg/m² ev, 5-fluorouracile 2400 mg/m² in infusione continua ev in 48 ore e trastuzumab 4 mg/kg ev ogni 14 giorni
- **CAPOX + trastuzumab (regime non in label):** capecitabina 2000 mg/m² die per os gg1-14, oxaliplatino 130 mg/m² ev g1 e trastuzumab 6 mg/kg ev g1 ogni 21 giorni

Carcinoma gastrico con deficit del mismatch repair/instabilità dei microsatelliti (dMMR/MSI-H)

I pazienti con carcinoma gastrico in stadio avanzato dMMR/MSI-H traggono importanti benefici dal trattamento immunoterapico. In tale sottogruppo di pazienti, se CPS ≥5 si rimanda al paragrafo dedicato.

Nella malattia dMMR/MSI-H e CPS <5 andrebbe considerato l'arruolamento del paziente in studio clinico con immunoterapia in quanto al momento in Italia tale opzione terapeutica non è rimborsabile. Si ricorda infatti che pembrolizumab ha dimostrato di essere più efficace rispetto alla sola chemioterapia, con elevati tassi di risposte obiettive (57.1% versus 36.8%), miglioramento della sopravvivenza globale (OS non raggiunta versus 8.5 mesi) e risposte durature nel tempo (21.2 versus 7 mesi) nello studio di fase III Keynote-062 [21].

Seconda linea

Nei pazienti in progressione dopo una terapia di prima linea oppure entro sei mesi dal termine del trattamento adiuvante, un trattamento di seconda linea va preso in considerazione come opzione terapeutica per il vantaggio dimostrato in sopravvivenza, qualità di vita e palliazione dei sintomi rispetto alla sola terapia di supporto.

Il trattamento di seconda linea va considerato in particolare per quei pazienti in buone condizioni cliniche, con buona funzionalità d'organo, senza comorbidità severe e performance status ECOG 0 o 1.

È importante considerare l'arruolamento in studio clinico qualora disponibile anche in questo setting di malattia, soprattutto in presenza di alterazioni molecolari driver. Nei casi con instabilità dei microsatelliti (dMMR/MSI-H) andrebbe valutata l'immunoterapia.

Il trattamento standard di seconda linea prevede l'utilizzo del farmaco antiangiogenico ramucirumab in associazione con paclitaxel, sulla base dei risultati di beneficio in sopravvivenza globale (9.6 versus 7.4 mesi, HR 0.81), sopravvivenza libera da progressione (4.4 versus 2.9 mesi, HR 0.63) e qualità di vita nell'ambito dello studio di fase III RAINBOW [22].

Qualora vi fossero controindicazioni alla chemioterapia, la monoterapia con ramucirumab può essere presa in considerazione per il vantaggio evidenziato in sopravvivenza globale rispetto al placebo (5.2 versus 3.8 mesi, HR 0.78) nello studio di fase III REGARD [23].

In caso di controindicazioni all'uso dell'antiangiogenico, va presa in considerazione la sola chemioterapia a base di taxano o irinotecan. Lo schema FOLFIRI è uno schema ampiamente utilizzato nella pratica clinica, anche se supportato da studi di fase II e potrebbe essere una valida opzione in caso di resistenza ad un precedente trattamento con taxano.

Regimi raccomandati:

- **Ramucirumab-paclitaxel:** ramucirumab 8 mg/kg ev gg1,15, paclitaxel 80 mg/m² ev gg1,8,15 ogni 28 giorni
- **Ramucirumab in monoterapia:** ramucirumab 8 mg/kg ev ogni 14 giorni
- **Taxano in monoterapia:** paclitaxel 80 mg/m² ev ogni 7 giorni oppure docetaxel 75 mg/m² ev ogni 21 giorni
- **FOLFIRI:** 5-fluorouracile 400 mg/m² ev in bolo, irinotecan 180 mg/m² ev, 5-fluorouracile 2400 mg/m² in infusione continua ev in 46 ore ogni 14 giorni
- **Irinotecan monoterapia:** irinotecan 180 mg/m² ev ogni 14 giorni

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Terza linea

Nei pazienti con performance status ECOG 0-1, pretrattati con 2 linee di terapia è raccomandata una terapia di terza linea.

La chemioterapia a base di trifluridina/tipiracil ha dimostrato superiorità per quanto riguarda gli outcome di sopravvivenza e la qualità di vita rispetto alla terapia di supporto in questo setting (studio di fase III TAGS [24,25]).

Altre opzioni terapeutiche di terza linea, da preferire in pazienti che non tollerano terapie orali, possono essere irinotecan/FOLFIRI o taxani se non precedentemente utilizzati.

È importante considerare l'inserimento in studi clinici per eventuali terapie innovative in questo setting, qualora disponibili.

Le fusioni geniche riguardanti i geni NTRK1, NTRK2 o NTRK3 producono delle proteine di fusione responsabili dell'oncogenesi in molti tumori solidi. Anche se queste fusioni sono molto rare nel carcinoma gastrico, tuttavia possono associarsi ad un fenotipo aggressivo. Recentemente sono stati approvati due farmaci orali inibitori di TRK, larotrectinib ed entrectinib, in grado di indurre risposte durature e clinicamente significative in pazienti con tumori solidi NTRK riarrangiati [26,27].

Larotrectinib o entrectinib sono raccomandati come seconda linea (o linee successive) per i pazienti con carcinoma gastrico che presentano un riarrangiamento del gene NTRK.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

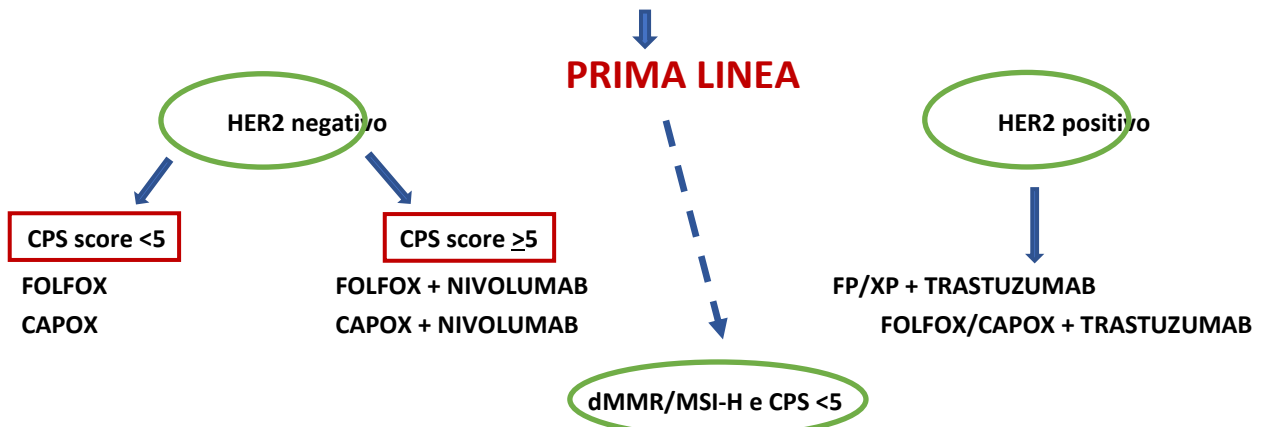
Carcinoma gastrico localmente avanzato inoperabile o metastatico

Valutazione immunoistochimica alla diagnosi di tre parametri: HER2, PD-L1 CPS score e MMR

Discussione in ambito di gruppo multidisciplinare (GAMO)

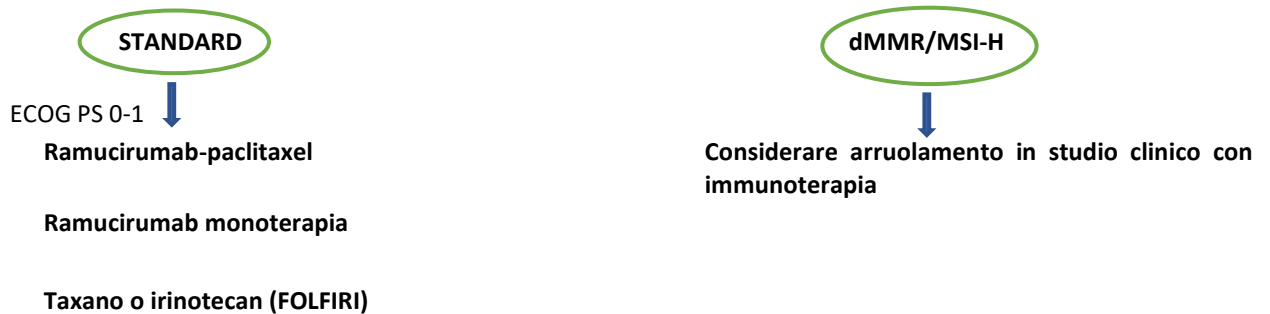
Valutare l'opportunità di inserimento in studi clinici ad ogni linea di trattamento

Considerare eventuale necessità di terapia di supporto

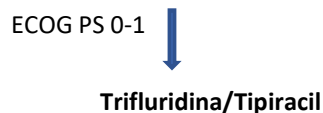


Considerare arruolamento in studio clinico con immunoterapia

SECONDA LINEA



TERZA LINEA



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6.9. Follow-up

Un regolare follow-up è raccomandato per il controllo dei sintomi, il monitoraggio dello stato nutrizionale, il supporto psicologico e l'identificazione della recidiva precoce. Tuttavia, non vi è evidenza di impatto sulla sopravvivenza.

Stadi 0-IA (early gastric cancer):

- Follow-up endoscopico gastroenterologico.

Stadi Ib-III:

- 1°-2° anno:
 - Valutazione clinica (compreso monitoraggio del peso corporeo) ogni 3-4 mesi;
 - Ematochimici con dosaggio vit. D, B12, CEA e Ca 19.9 ogni 3-4 mesi;
 - EGDS entro i 2 anni dalla chirurgia;
 - TC torace-addome con mdc ogni 6-12 mesi (ecografia addome completo può essere integrata a giudizio clinico);
 - Valutazione nutrizionale se clinicamente indicata (es. anemia, sarcopenia o dumping syndrome).
- 3°-5° anno:
 - Valutazione clinica (compreso monitoraggio del peso corporeo) ogni 6 mesi;
 - Ematochimici con dosaggio vit. D, B12, CEA e Ca 19.9 ogni 6 mesi;
 - EGDS ogni 2 anni se gastrectomia subtotalo o gastrectomia R1, ogni 3-5 anni se gastrectomia totale;
 - TC torace-addome con mdc ogni 12 mesi (ecografia addome completo può essere integrata a giudizio clinico);
 - Valutazione nutrizionale se clinicamente indicata (es. anemia, sarcopenia o dumping syndrome).
- Dopo il 5° anno:
 - Interruzione del follow-up specialistico e affidamento al Medico di Medicina Generale.

6.10. Radioterapia

Nella malattia localmente avanzata della giunzione gastro-esofagea, il ruolo del trattamento multimodale e la radioterapia in particolare è ben consolidato, come mostrato nelle recenti linee guida e revisioni europee. Anatomicamente, il GEJ separa l'esofago inferiore dallo stomaco prossimale, tipicamente nell'area in cui l'epitelio squamoso dell'esofago si trasforma in epitelio colonnare del cardias gastrico. Gli adenocarcinomi del GEJ rappresentano circa il 90% di tutti i tumori GEJ [4]; sono generalmente considerati meno radiosensibili di carcinomi a cellule squamose. Negli ultimi decenni si sono verificati dei cambiamenti epidemiologici con un'incidenza crescente di ADK nell'esofago distale e nella giunzione gastro-esofagea (GEJ) nei paesi occidentali.

La classificazione di Siewert ha definito tre tipi di lesioni GEJ in base alla localizzazione dell'epicentro della lesione nell'intervallo di distanza dal GEJ (più di 1 cm al di sopra; tra 1 cm sopra e 2 cm sotto; oltre 2 cm al di sotto) [5,6]. Va evidenziato che il sito del tumore primario situato nella giunzione gastroesofagea appartiene all'esofago può essere classificato come località di Siewert di tipo I e II [7]. Al contrario, il tumore dovrebbe essere classificato come localizzazione di un cancro gastrico se rappresenta una localizzazione di Siewert III. La classificazione di Siewert I, II o III non è sempre applicata nelle impostazioni di inclusione degli studi clinici, spesso raggruppando sedi esofagee e gastriche, aumentando così la complessità nell'affrontare la conclusione definitiva sull'efficacia di alcuni approcci terapeutici per le rispettive presentazioni cliniche [8].

Per la neoplasia della GEJ, stadiale e localmente avanzata (entro "cT2N0"- "T4a anyN"), hanno come tra le opzioni terapeutiche, oltre alla chemioterapia (CT) perioperatoria (periCT) o CT preoperatoria (preCT) anche il trattamento radiochemioterapico preoperatorio, nRTCT. Inoltre, per tutte le situazioni non idonee dal punto di vista medico, NCCN consiglia una radio chemioterapia definitiva (rRTCT), o RT palliativa in alternativa a cure palliative (best support cure).

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Nel 2020, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha prodotto una linea guida [3], che non differisce molto dal NCCN: nelle linee guida ASCO la nRTCT è preferibile, in particolare per i tumori voluminosi (a causa del rischio più elevato di margini di resezione positivi) con estensione più prossimale, suggerendo periCT per tumori più piccoli della giunzione gastroesofagea, dove la resezione chirurgica completa è più fattibile.

L'efficacia e la sicurezza di nRTCT è stata dimostrata da un ampio studio multicentrico di fase III studio CROSS randomizzato che ha confrontato paclitaxel settimanale preoperatorio/carboplatino in concomitanza con radioterapia di 41,4 Gy rispetto alla sola chirurgia su 366 pazienti in stadio clinico T2-T3, N0-1 cancri esofagei o GEJ resecabili (9)

Questo studio ha riportato un tasso significativo di R0 (92% contro 69% nel braccio chirurgico; $p < 0,001$) e sopravvivenza globale (OS) (49 mesi contro 24 mesi nel braccio di sola chirurgia) con bassa tossicità e morbilità a breve termine, confermando precedenti indicazioni da minori studi di fase III [10-12] e meta-analisi [13]. Questo è il caso dal programma CROSS è stato ampiamente adottato come uno degli standard di cura per i pazienti con malattia localmente avanzata carcinoma esofageo o giunzionale resecabile sia per SCC che per AC. L'nRTCT ha ridotto significativamente le recidive locoregionali dal 34% al 14% ($p < 0,001$) [14] e una migliore sopravvivenza globale al follow-up a 5 anni (48,6 contro 24 mesi nel solo intervento chirurgico) gruppo (HR = 0,68; 95% CI, 0,53-0,88; $p = 0,003$) [15]. L'analisi dei risultati a lungo termine ha confermato un persistente miglioramento della sopravvivenza globale al follow-up di 10 anni, dimostrando che nRTCT riduce il rischio di morte per esofago cancro senza aumentare il rischio di morte correlata alla tossicità [16]. Risultati a sostegno dell'uso di nRTCT per i pazienti con neoplasia GEJ provengono dallo studio CROSS, in cui vi sono pazienti con un'alta percentuale di ADK esofageo (75%) nRTCT potrebbe determinare un migliore controllo locale del tumore con una migliore resezione R0, tassi di risposte complete patologiche (pCR) più elevato e meno metastasi linfonodali rispetto alla CT perioperatoria. La meta-analisi pubblicata nel 2018 da Zhao analizza sei studi (totale di 866 pts—50% ADK) ha suggerito che nRTCT dovrebbe essere preferito a periCT con un significativo beneficio di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con EC o GEJ e statisticamente significativo nell'incidenza di complicanze postoperatorie, polmonari, deiscenze anastomotiche e complicanze cardiovascolari senza differenze significative nella mortalità perioperatoria [17]. Nei pazienti con adenocarcinoma localmente avanzato Siewert II e III, la nRTCT ha determinato una migliore sopravvivenza con un tasso di resezione R0 e un tasso di pCR migliori rispetto alla CT neoadiuvante, senza aumento significativo delle complicanze postoperatorie [18]. Per contro, lo studio FLOT ha dimostrato nei pazienti con ADK gastrico o GEJ, una migliore sopravvivenza globale, con sopravvivenza globale a 2 e 5 anni del 65% e 39%, rispettivamente, simile al studio CROSS ma gravato da tassi più elevati di tossicità grave [19].

Attualmente vi sono studi di terapie neoadiuvanti che confrontano il trattamento nRTCT vs la CT perioperatoria: ESOPAC (CROSS vs FLOT), NEO-AEGIS (FLOT vs CROSS), RACE (FLOT contro FLOT + RCT) (20-22). In questi studi sono randomizzati anche pazienti con sede di malattia Siewert III. L'arruolamento dei pazienti di questi studi non è ancora completato e naturalmente i risultati non sono disponibili. Fino a quando questi studi non saranno conclusi la nRTCT sarà il trattamento preferito almeno per gli ADK Siewert tipi I e II per almeno due motivi; il primo è che il 75% dei pazienti nello studio CROSS aveva un ADK istologia, e il secondo è perché i benefici di periCT sono stati derivati da studi condotto su popolazioni di pazienti con cancro allo stomaco, rendendo discutibile da applicare alla sede GEJ.

Dosi e volumi di radioterapia

Nei principali studi clinici randomizzati riguardanti la chemioradioterapia neoadiuvante per EGJ, le dosi prescritte erano 41,4 Gy in 23 frazioni giornaliere di 1,8 Gy nello studio CROSS [9]; 50,4 Gy (45 Gy sul volume maggiore e 5,4 come boost) in 28 frazioni giornaliere da 1,8 Gy nel Prova CALGB 9781 [23]; 40 Gy in 20 frazioni giornaliere di 2 Gy nello studio NEOCRTEC5010 [24]. In quegli studi, il volume target clinico (CTV) è stato definito come l'estensione del primario volume tumorale lordo (GTV) con un margine prossimale, distale e radiale di 3–5 cm, 3–5 cm e 0,5–1,5 cm, rispettivamente, con l'inclusione dell'area dei nodi elettivi. La radioterapia moderna, con radioterapia a intensità modulata (IMRT), e l'eventuale utilizzo di Simultaneous Integrated Boost (SIB), offre l'opportunità di eseguire in sicurezza aumento della dose, come l'esperienza che stiamo conducendo in Istituto. (Innocente et al. 25), con un

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

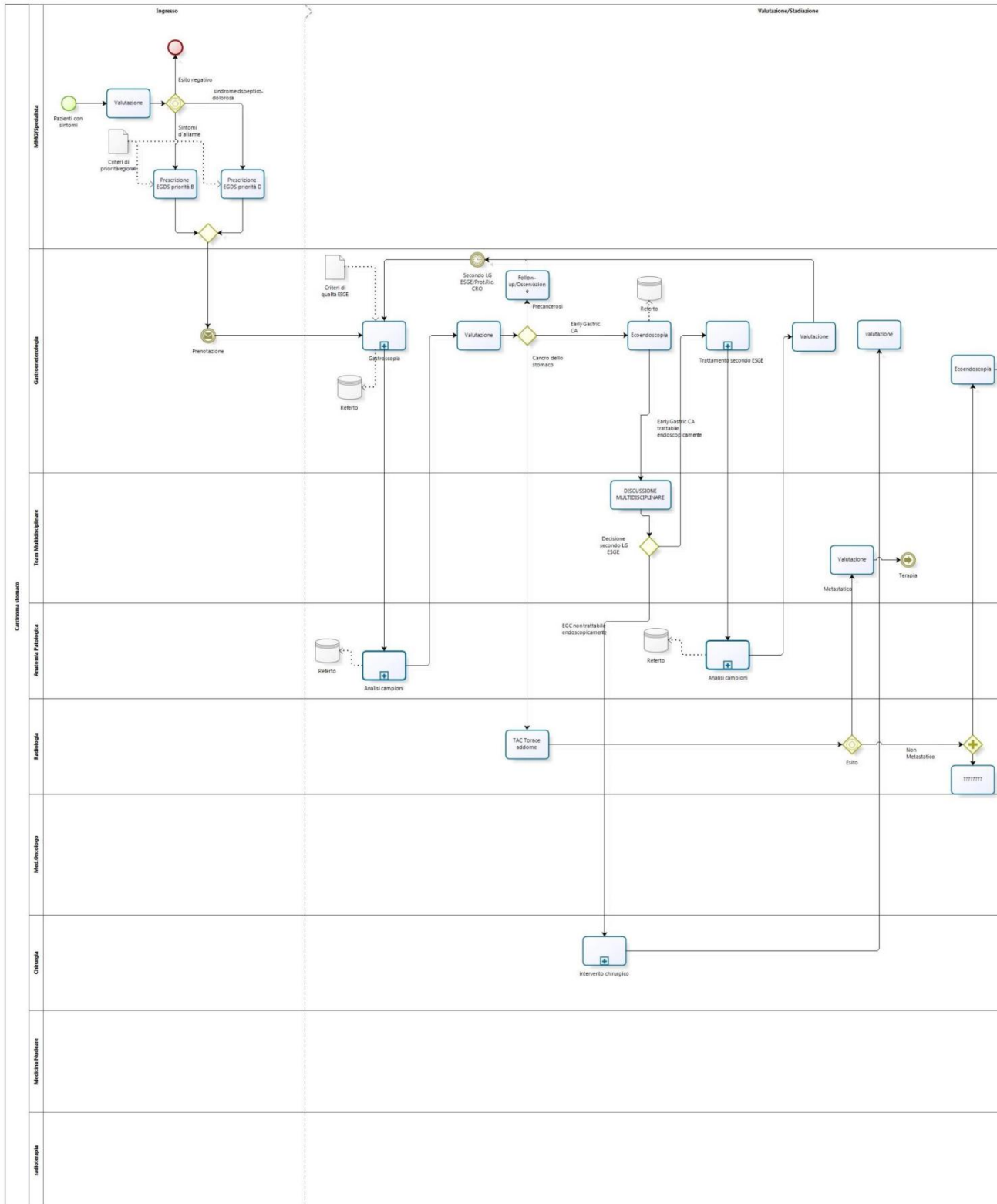
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

aumento della dose fino a 52,5-55 Gy in 25 frazioni giornaliere. La relazione dose-risposta tra EC e pCR non è dimostrata in modo inequivocabile: da un lato, i risultati di una meta-analisi indicano che dosi più elevate hanno portato a dosi più elevate tassi di pCR [26]; tuttavia, in altri studi recenti, [27] hanno riferito che dosi più elevate (>45 Gy rispetto a 45 Gy) non erano associati a un tasso di pCR più elevato o a una sopravvivenza più lunga.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

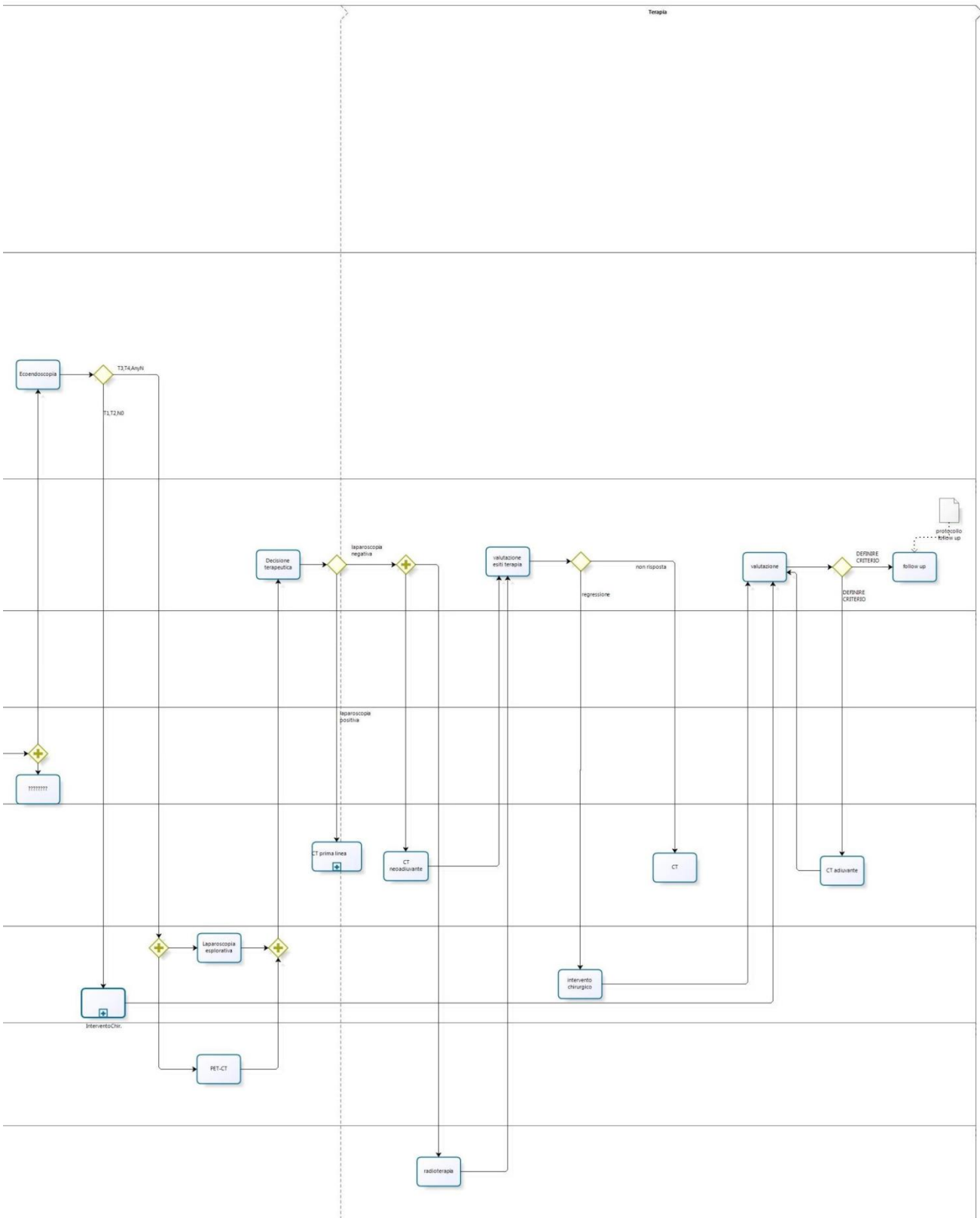
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

7 Mappa degli episodi



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

8 Revisione del PDTA e indicatori

Il presente documento è soggetto a revisione biennale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

Annualmente vengono misurati, analizzati e discussi gli indicatori di processo ed esito definiti:

N°	NOME INDICATORE	FASE PDTA	FONTE INFORMATIVA DATI	Risultato atteso SOGLIA	REFERENTE	RAZIONALE
1	Numero soggetti arruolati in studi traslazionali	Ricerca	Agenda MDT	> 20/anno	Case Manager	Attività di ricerca clinica-traslazionale del MDT
2	Complicanze: perforazioni emorragia	Indicatori di qualità	S.O.C Gastroenterologia	<0.1%	S.O.C Gastroenterologia	Qualità della prestazione
3	% referti che riportano un numero di linfonodi > 14:	Stadiazione	Anatomia Patologica	>97%	S.O.C Anatomia Patologica	Stadiazione
4	Tempo di risposta diagnostica dopo chirurgia <15 giorni	Stadiazione	Anatomia Patologica	> 90%	S.O.C Anatomia Patologica	Stadiazione
5	Complicanze post-operatorie che hanno richiesto un re-intervento	Chirurgia	SDO	< 10%	U.O. Chirurgia	Qualità dell'intervento chirurgico

9 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del PDTA sono tutti gli operatori coinvolti nel percorso di diagnosi, trattamento e follow up del paziente con neoplasia gastrica. Il documento viene gestito e conservato in Qualibus.

10 Documenti di riferimento

- Linee Guida nazionali (AIGO, AIOM, AIRO) e internazionali (ESGE, AGA, NCCN, ESMO, EURECCA 2013) utilizzate dal gruppo di lavoro nella stesura del presente documento;
- Documenti nazionali e regionali (Registro Tumori);
- Altre "tools" utili (Studi Clinici in corso approvati dal Comitato Etico-CRO)

Bibliografia Oncologia Medica

- [1] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2006;355:11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>.
- [2] Ychou M, Boige V, Pignon J-P, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD Multicenter Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1715–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>.
- [3] Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: Systematic review with meta-

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

analysis combining individual patient and aggregate data. Eur J Cancer 2013;49:3149–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.029>.

[4] Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. The Lancet 2019;393:1948–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1).

[5] van den Ende T, ter Veer E, Machiels M, Mali R, Abe Nijenhuis F, de Waal L, et al. The Efficacy and Safety of (Neo)Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. Cancers (Basel) 2019;11:80. <https://doi.org/10.3390/cancers11010080>.

[6] Linee guida AIOM Neoplasie dello stomaco e della giunzione esofago-gastrica, Edizione 2021 n.d. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/01/LG-177_Stomaco_AIOM_agg2021.pdf (accessed March 15, 2023).

[7] Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2022;33:1005–20. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.

[8] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2022;20:167–92. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0008>.

[9] Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1389–96. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70473-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70473-5).

[10] Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. JAMA 2010;303:1729. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.534>.

[11] van den Ende T, ter Veer E, Machiels M, Mali R, Abe Nijenhuis F, de Waal L, et al. The Efficacy and Safety of (Neo)Adjuvant Therapy for Gastric Cancer: A Network Meta-analysis. Cancers (Basel) 2019;11:80. <https://doi.org/10.3390/cancers11010080>.

[12] Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. New England Journal of Medicine 2008;358:36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>.

[13] Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C, et al. Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer. JAMA Oncol 2021;7:869. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0848>.

[14] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, 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. Journal of Clinical Oncology 2006;24:4991–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>.

[15] Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel 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. Annals of Oncology 2008;19:1450–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn166>.

[16] Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, 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. Journal of Clinical Oncology 2014;32:3520–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>.

[17] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. The Lancet 2020;396:635–48. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5).

[18] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

(CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet 2021;398:27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2).

[19] Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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. The Lancet 2010;376:687–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X).

[20] Rivera F, Romero C, Jimenez-Fonseca P, Izquierdo-Manuel M, Salud A, Martínez E, et al. Phase II study to evaluate the efficacy of Trastuzumab in combination with Capecitabine and Oxaliplatin in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer: HERXO trial. Cancer Chemother Pharmacol 2019;83:1175–81. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03820-7>.

[21] Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K-W, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer. JAMA Oncol 2020;6:1571. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>.

[22] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. 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;15:1224–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).

[23] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2014;383:31–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).

[24] Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H-T, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1437–48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30739-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30739-3).

[25] Addendum Linee guida AIOM Neoplasie dello stomaco e della giunzione esofago-gastrica, 22 dicembre 2022 n.d. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2022/12/Addendum-LG-177-AIOM_Stomaco_2021.pdf (accessed March 15, 2023).

[26] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol 2020;21:271–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).

[27] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in *TRK* Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. New England Journal of Medicine 2018;378:731–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.

Bibliografia Radioterapia

1. Klevebro, F.; Ekman, S.; Nilsson, M. Current trends in multimodality treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer—Review article. Surg. Oncol. **2017**, *26*, 290–295.
2. Guidelines NCCN. NCCN Guidelines-Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3. 2021. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf (accessed on 31 December 2021).
3. Shah, M.A.; Kennedy, E.B.; Catenacci, D.V.; Deighton, D.C.; Goodman, K.A.; Malhotra, N.K.; Willett, C.; Stiles, B.; Sharma, P.; Tang, L.; et al. Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO guideline. J. Clin. Oncol. **2020**, *38*, 2677–2694.
4. Buas, M.F.; Vaughan, T.L. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: Understanding the rising incidence of this disease. Semin. Radiat. Oncol. **2012**, *23*, 3–9. [[CrossRef](#)]

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

5. Siewert, J.R.; Stein, H.J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br. J. Surg.* **1998**, *85*, 1457–1459.
6. Siewert, J.R.; Feith, M.; Werner, M.; Stein, H.J. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann. Surg.* **2000**, *232*, 353–361.
7. Curtis, N.J.; Noble, F.; Bailey, I.S.; Kelly, J.J.; Byrne, J.P.; Underwood, T.J. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *J. Surg. Oncol.* **2013**, *109*, 202–207.
8. Cellini, F.; Morganti, A.G.; Di Matteo, F.M.; Mattiucci, G.C.; Valentini, V. Clinical management of gastroesophageal junction tumors: Past and recent evidences for the role of radiotherapy in the multidisciplinary approach. *Radiat. Oncol.* **2014**, *9*, 45.
9. Van Hagen, P.; Hulshof, M.C.C.M.; Van Lanschot, J.J.B.; Steyerberg, E.W.; van Berge Henegouwen, M.I.; Wijnhoven, B.P.L.; Richel, D.J.; Nieuwenhuijzen, G.A.P.; Hospers, G.A.P.; Bonenkamp, J.J.; et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2012**, *366*, 2074–2084
10. Urba, S.G.; Orringer, M.B.; Turrisi, A.; Iannettoni, M.; Forastiere, A.; Strawderman, M. Randomized Trial of Preoperative Chemoradiation Versus Surgery Alone in Patients with Locoregional Esophageal Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 305–313.
11. Burmeister, B.H.; Smithers, B.M.; GebSKI, V.; Fitzgerald, L.; Simes, R.J.; Devitt, P.; Ackland, S.; Gotley, D.; Joseph, D.; Millar, J.; et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* **2005**, *6*, 659–668.
12. Tepper, J.; Krasna, M.J.; Niedzwiecki, D.; Hollis, D.; Reed, C.E.; Goldberg, R.; Kiel, K.; Willett, C.; Sugarbaker, D.; Mayer, R. Phase III Trial of Trimodality Therapy with Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery Compared with Surgery Alone for Esophageal Cancer: CALGB 9781. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 1086–1092.
13. GebSKI, V.; Burmeister, B.; Smithers, B.M.; Foo, K.; Zalberg, J.; Simes, J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol.* **2007**, *8*, 226–234.
14. Oppedijk, V.; van der Gaast, A.; van Lanschot, J.J.; van Hagen, P.; van Os, R.; van Rij, C.M.; van der Sangen, M.J.; Beukema, J.C.; Rütten, H.; Spruit, P.H.; et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 385–391.
15. Shapiro, J.; van Lanschot, J.J.B.; Hulshof, M.C.C.M.; van Hagen, P.; van Berge Henegouwen, M.I.; Wijnhoven, B.P.L.; van Laarhoven, H.W.M.; Nieuwenhuijzen, G.A.P.; Hospers, G.A.P.; Bonenkamp, J.J.; et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **2015**, *16*, 1090–1098.
16. Eyck, B.M.; van Lanschot, J.J.B.; Hulshof, M.C.C.M.; van der Wilk, B.J.; Shapiro, J.; van Hagen, P.; Henegouwen, M.I.V.B.; Wijnhoven, B.P.L.; van Laarhoven, H.W.M.; Nieuwenhuijzen, G.A.P.; et al. Ten-Year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The randomized controlled CROSS trial. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 1995–2004.
17. Zhao, X.; Ren, Y.; Hu, Y.; Cui, N.; Wang, X.; Cui, Y. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0202185.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

18 Li, J.; Zhao, Q.; Ge, X.; Song, Y.; Tian, Y.; Wang, S.; Liu, M.; Qiao, X. Neoadjuvant chemoradiotherapy improves survival in locally advanced adenocarcinoma of esophagogastric junction compared with neoadjuvant chemotherapy: A propensity score matching analysis. *BMC Surg.* **2021**, *21*, 1–8.

19 Al-Batran, S.-E.; Homann, N.; Pauligk, C.; Goetze, T.O.; Meiler, J.; Kasper, S.; Kopp, H.-G.; Mayer, F.; Haag, G.M.; Luley, K.; et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* **2019**, *393*, 1948–1957. [

20 Hoepfner, J.; Lordick, F.; Brunner, T.; Glatz, T.; Bronsert, P.; Röthling, N.; Schmoor, C.; Lorenz, D.; Ell, C.; Hopt, U.T.; et al. ESOPEC: Prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* **2016**, *16*, 1–10. []

21. Reynolds, J.; Preston, S.; O'Neill, B.; Baeksgaard, L.; Griffin, S.; Mariette, C.; Cuffe, S.; Cunningham, M.; Crosby, T.; Parker, I.; et al. ICORG 10-14: NEOadjuvant trial in adenocarcinoma of the oEsophagus and oesophagoGastric junction International Study (Neo-AEGIS). *BMC Cancer* **2017**, *17*, 1–10.

22 Lorenzen, S.; Biederstädt, A.; Ronellenfitch, U.; Reißfelder, C.; Mönig, S.; Wenz, F.; Pauligk, C.; Walker, M.; Al-Batran, S.-E.; Haller, B.; et al. RACE-trial: Neoadjuvant radiochemotherapy versus chemotherapy for patients with locally advanced, potentially resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction—a randomized phase III joint study of the AIO, ARO and DGAV. *BMC Cancer* **2020**, *20*, 1–9.

23 Tepper, J.; Krasna, M.J.; Niedzwiecki, D.; Hollis, D.; Reed, C.E.; Goldberg, R.; Kiel, K.; Willett, C.; Sugarbaker, D.; Mayer, R. Phase III Trial of Trimodality Therapy with Cisplatin, Fluorouracil, Radiotherapy, and Surgery Compared with Surgery Alone for Esophageal Cancer: CALGB 9781. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 1086–1092

24 Yang, H.; Liu, H.; Chen, Y.; Zhu, C.; Fang, W.; Yu, Z.; Mao, W.; Xiang, J.; Han, Y.; Chen, Z.; et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): A phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2796–2803

25 Innocente, R.; Navarria, F.; Petri, R.; Palazzari, E.; Vecchiato, M.; Polesel, J.; Ziccarelli, A.; Martino, A.; Ubiali, P.; Tonin, D.; et al. Feasibility and oncological outcome of preoperative chemoradiation with IMRT dose intensification for locally advanced esophageal and gastroesophageal cancer. *Front. Oncol.* **2021**, *11*,

26 Geh, J.I.; Bond, S.J.; Bentzen, S.M.; Glynne-Jones, R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: Evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother. Oncol.* **2006**, *78*, 236–244.

27 Maarten C C M Hulshof, Elisabeth D Geijsen, Tom Rozema², Vera Oppedijk³, Jeroen Buijsen⁴, Karen J Neelis⁵, Joost J M E Nuytens⁶, Maurice J C van der Sangen⁷, Paul M Jeene⁸, Jannie G Reinders⁹, Mark I van Berge Henegouwen¹⁰, Adriana Thano¹¹, Jeanin E van Hooft¹², Hanneke W M van Laarhoven¹³, Ate van der Gaast Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study) *J Clin Oncol.* **2021** Sep 1;39(25):2816-2824.

11 Specifiche attuale revisione

N° revisione	1
Data revisione	10/03/2023

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Redazione	GAMO Apparato digerente
Verifica	CANNIZZARO RENATO, CANNIZZARO RENATO
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima formalizzazione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione