



## Linee guida

# NEOPLASIE DELLO STOMACO E DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA

Edizione 2021

In collaborazione con:





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 10 aprile 2020**

**Aggiornamento 10 gennaio 2022**

<b>Coordinatore</b>	Stefano Cascinu	Oncologo medico - Oncologia Medica - IRCCS S. Raffaele – Milano
<b>Segretario</b>	Andrea Spallanzani	Oncologo medico - Oncologia Medica – Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena
<b>Membri del Panel di esperti</b>	Giuseppe Aprile	Oncologo medico – Oncologia Medica – Ospedale S.Bortolo - Vicenza
	Ferdinando De Vita	Oncologo medico – Oncologia Medica – Università della Campania “Luigi Vanvitelli” – Napoli
	Maria Di Bartolomeo	Oncologo medico - Oncologia Medica 2– Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori – Milano
	Lorenzo Fornaro	Oncologo medico - Oncologia Medica 2 - Azienda Ospedaliero- Universitaria Pisana - Pisa
	Mario Scartozzi	Oncologo medico - Oncologia - A.O. Univesitaria - Monserrato (CA)
	Antonia Strippoli	Oncologo medico - Oncologia Medica – Fondazione Policlinico A. Gemelli - IRCCS- Roma
	Gianluca Tomasello	Oncologo medico - Oncologia Medica – Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico – Milano
	Francesco Cellini	Radioterapista - Radioterapia – Fondazione Policlinico A. Gemelli- IRCCS-Roma
	Giancarlo Mattiucci	AIRO Radioterapista - Radioterapia – Fondazione Policlinico A. Gemelli- IRCCS-Roma
	Giovanni De Manzoni	Chirurgo generale - Chirurgia Generale ed esofago e stomaco – AOU integrata di Verona
	Gerardo Nardone	SIGE Gastroenterologo - Gastroenterologia – Università degli studi Federico II – Napoli
	Angelo Zullo	AIGO Gastroenterologo - UOC Gastroenterologia – PTP Nuovo Regina Margherita – Roma
Cecilia Gavazzi	Medico Nutrizionista - Medicina Interna-Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori- Milano	
Claudia Santangelo	Associazione di Volontariato: “Vivere Senza Stomaco...si può!”	
Maria Troina	Associazione di Volontariato: “Vivere Senza Stomaco...si può!”	
Antonia Guidi	Associazione di Volontariato: “Vivere Senza Stomaco...si può!”	

---


<b>Revisori</b>	Carlo Barone	AIOM	Oncologo medico- Div. Oncologia Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore – Milano
	Annibale Bruno	SIGE	Gastroenterologo - Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e di Medicina Traslazionale, Università degli Studi "La Sapienza" - Roma
	Domenico D'Ugo	SICO	Chirurgo generale- Chirurgia Addominale, Fondazione Policlinico A. Gemelli- IRCCS – Roma
	Alfredo Falcone	AIOM	Oncologo medico - Oncologia Medica 2, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana – Pisa
	Domenico Genovesi	AIRO	Radioterapista - Radioterapia Oncologica presso Policlinico SS. Annunziata – Chieti
	Daniele Marrelli	SICO - GIRCG	Chirurgo generale - Dipartimento di Patologia Umana e Oncologica, Sezione di Chirurgia Oncologica - Università di Siena, Policlinico Le Scotte – Siena
	Maria Antonietta Mazzei	SIRM	Radiologo - Radiologia, Università di Siena, Policlinico Le Scotte – Siena
	Carmelo Pozzo	AIOM	Oncologo medico - Policlinico Gemelli, Roma
	Luca Saragoni	SIAPEC- IAP	Anatomo Patologo - Anatomia Patologica, Ausl Romagna - Presidio di Forlì
	Alberto Zaniboni	AIOM	Oncologo Medico - Fondazione Poliambulanza – Brescia
<b>Gruppo metodologico</b>	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi della letteratura
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi della letteratura
	Antonino C. Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi della letteratura
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

---

## Come leggere le raccomandazioni \*

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

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA 	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Forte a favore</b>

### (1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Condizionata a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come

nell'esempio sottostante.

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>  <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Certezza delle Prove</b>  La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Certezza globale delle prove: .....</b>

### CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

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

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

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it).

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

## Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente la possibilità di un’omogeneità di cura sull’intero territorio nazionale
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea Guida, come membri stabili del panel, ha 3 rappresentanti dei pazienti, che sono coinvolti nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, i rappresentanti dei pazienti, insieme al resto del panel, esprimono la loro opinione.

Le Linee Guida AIOM Stomaco e giunzione gastro-esofagea hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione e sorveglianza della neoplasia gastro-esofagea(capitolo 3); gli aspetti correlati all’ereditarietà e familiarità (capitolo 4); l’inquadramento diagnostico clinico e biomolecolare della malattia(capitolo 5-6); il trattamento sia chirurgico (capitolo 7) che medico (capitolo 8) della malattia iniziale con il necessario follow up per i pazienti guariti (capitolo 9); il trattamento della malattia esordita come metastatica o con evidenza di recidiva (capitolo 10); i dati preliminari sull’utilizzo dell’immunoterapia

---

(capitolo 12) e la trattazione degli aspetti nutrizionali associati all’impatto sugli outcome oncologici (capitolo 13).

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o diagnosi di adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. È inoltre presente un capitolo con raccomandazioni specifiche per il trattamento medico della neoplasia gastrica nel paziente anziano (capitolo 11)



## Indice

1.	Figure.....	9
2.	Dati Epidemiologici.....	12
3.	Prevenzione e sorveglianza .....	14
3.1	Aspetti correlati alla prevenzione .....	14
3.2	Come eradicare l'infezione da Helicobacter Pylori.....	15
4.	Familiarità ed ereditarietà.....	17
4.1	Cancro gastrico ereditario diffuso (HDGC).....	17
4.2	Sindrome di Lynch.....	20
5.	Inquadramento diagnostico.....	21
6.	Correlazioni clinico-biologiche .....	25
7.	Chirurgia.....	26
7.1.a	Early Gastric Cancer (EGC).....	26
7.1.b	Il carcinoma gastrico T2-4a o N+.....	28
7.1.c	Il carcinoma gastrico T4b.....	37
7.1.d	Linite plastica .....	39
7.1.e	Malattia metastatica.....	40
7.2	Il carcinoma gastrico nell'anziano.....	43
7.3	Trattamento chirurgico del cancro della giunzione gastro-esofagea .....	46
8.	Trattamento della malattia localizzata.....	51
8.1	Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma della giunzione gastroesofagea .....	51
8.2	Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma gastrico.....	53
8.3	Terapia adiuvante .....	59
9.	Gestione del follow-up .....	67
10.	Trattamento della malattia avanzata e delle recidive .....	73
10.1	Il trattamento di prima linea.....	73
10.2	Chemioterapia di seconda linea .....	85
11.	Terapia dell'anziano .....	90
12.	Immunoterapia .....	104
13.	Aspetti nutrizionali.....	108
14.	Multidisciplinarietà .....	115
15.	Cure palliative .....	116
16.	Bibliografia .....	117

*Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)*

*Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*

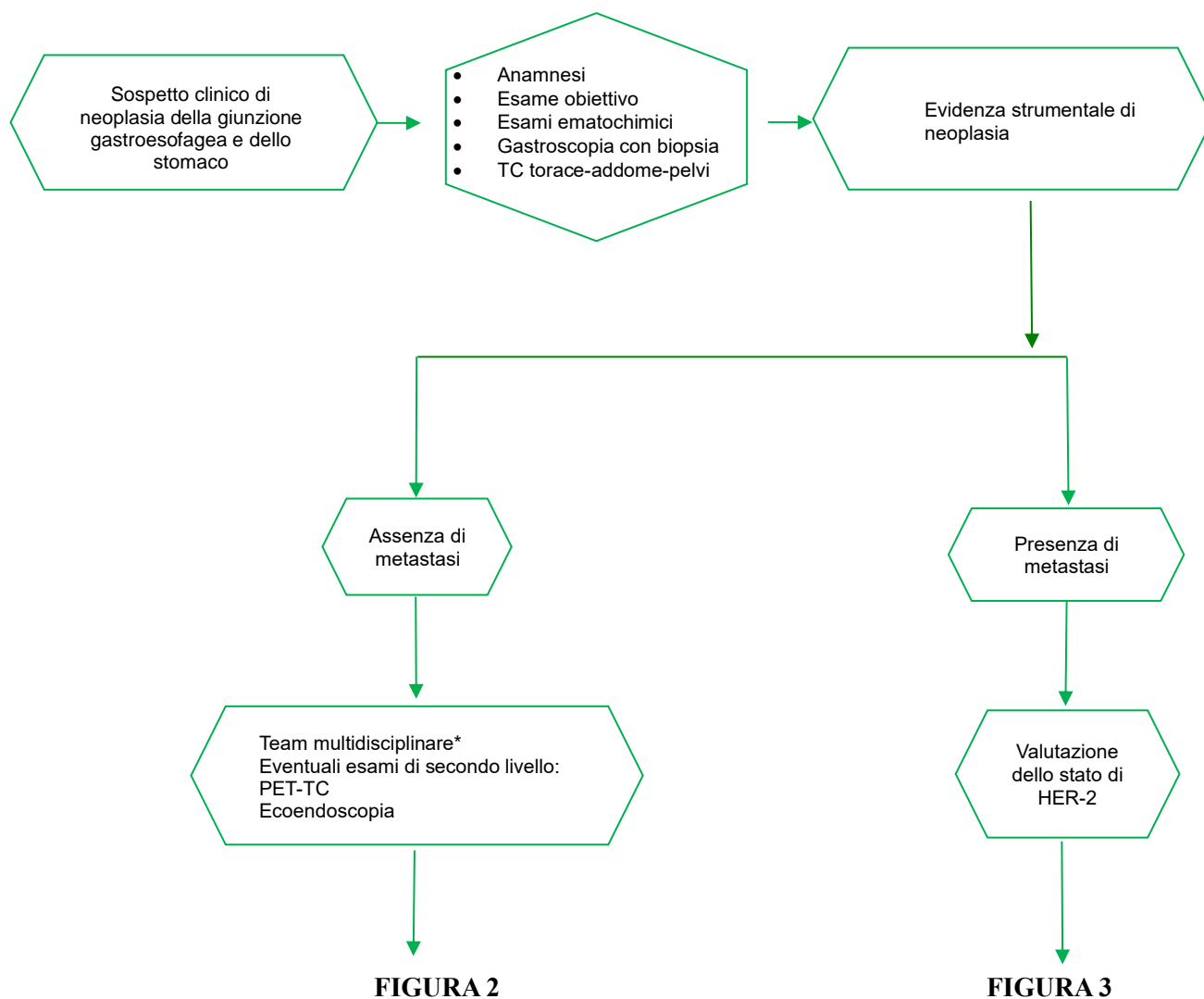
*Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.*

*Appendice 4: Commenti revisori esterni*

*Appendice 5: Conflitti di Interesse*

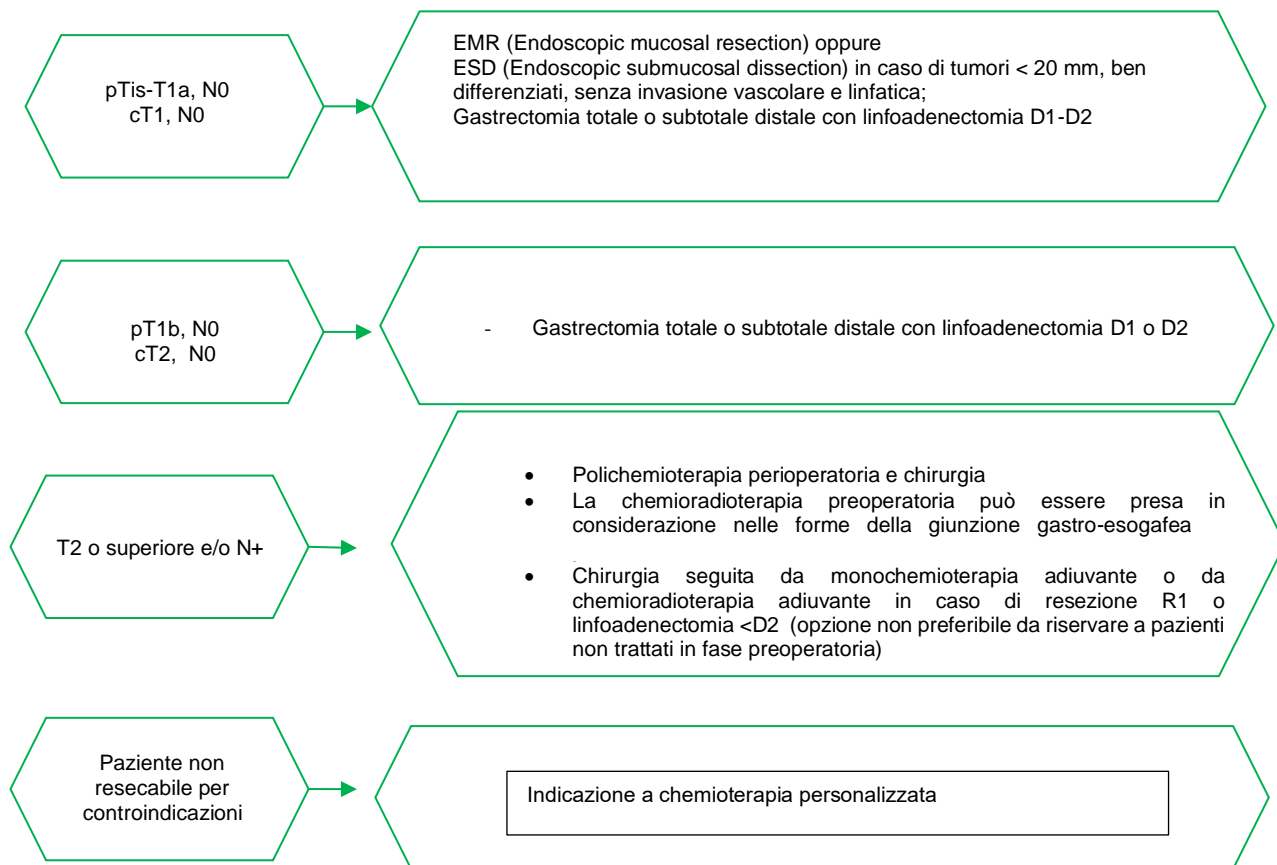
## 1. Figure

**FIGURA 1**  
**Diagnosi e Stadiazione**

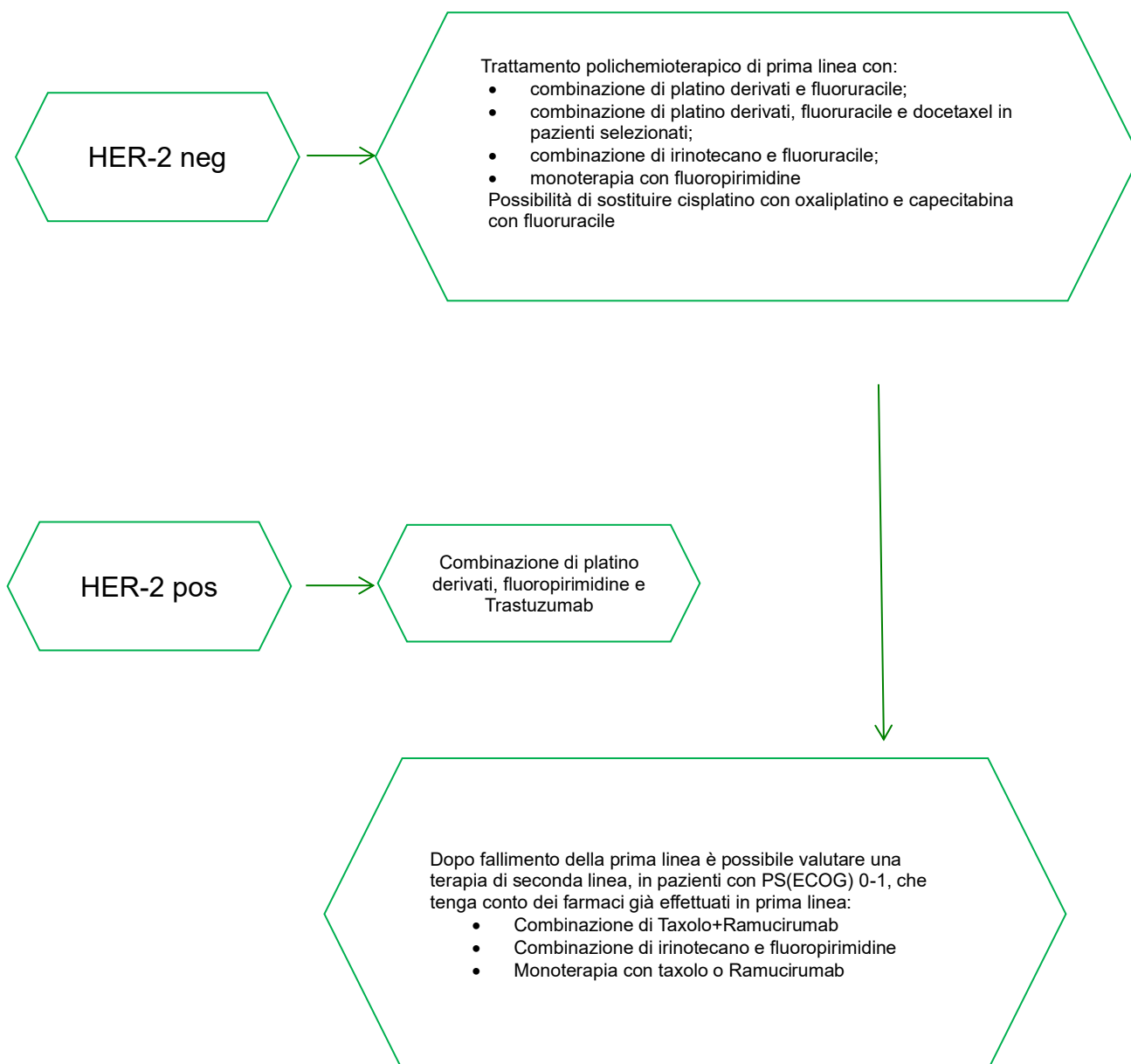


\* il team multidisciplinare dovrebbe comprendere l'oncologo medico, il chirurgo, il radioterapista, il radiologo, il patologo e l'endoscopista.

**FIGURA 2**  
**Trattamento malattia localizzata**



**FIGURA 3**  
**Trattamento malattia metastatica o recidiva**



## 2. Dati Epidemiologici

Nonostante il costante declino in incidenza, in Europa nel 2018 sono stati stimati oltre 140.000 casi incidenti di carcinoma gastrico con oltre 100.000 morti correlate a questa patologia (1). Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta il 4% di tutte le neoplasie in entrambi i sessi, è al sesto posto come incidenza (13,7 casi/100.000 individui in entrambi i sessi) ed al quarto posto come mortalità (10,3 decessi/100.000). Il carcinoma dello stomaco rappresenta la quinta neoplasia incidente tra gli uomini (19,5 casi/100.000) e la settima tra le donne (9,3 casi/100.000). Esiste in Europa una notevole variazione geografica, che consente di distinguere Paesi a più elevata incidenza quali Portogallo, Estonia, Lituania, Slovenia (incidenza intorno ai 20 casi/100.000), Paesi ad incidenza più bassa quali Regno Unito, Francia, Norvegia, Svezia (incidenza inferiore ai 10 casi/100.000) e Paesi ad incidenza intermedia quali Italia, Spagna, Romania, Slovacchia (incidenza tra 10 e 20 casi/100.000). L'incidenza varia anche con l'età e raggiunge il suo picco nella settima decade. Accanto alla complessiva riduzione in incidenza si osserva comunque un relativo incremento delle forme primitive a sede prossimale in particolare per quelle a livello della giunzione gastroesofagea. La mortalità tra le diverse aree geografiche europee appare coerente con i dati di incidenza. In Europa la sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico è intorno al 25% (1,2).

In Italia si stimano circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico per il 2020 e circa 8700 decessi (3). Escludendo i tumori della cute, nel complesso il carcinoma gastrico rappresenta circa il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi, è al settimo posto come incidenza negli uomini (4,3% di tutti i tumori negli uomini) ed al nono posto nelle donne (3,9% di tutti i tumori nelle femmine). Con il 6% circa dei decessi il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi. In Italia abbiamo assistito ad una costante riduzione di incidenza e mortalità sia negli uomini che nelle donne (circa -1,9%/anno e -1,4%/anno rispettivamente come variazione in incidenza e -2,4%/anno e -2,7% anno rispettivamente come variazione in mortalità). Esiste anche in Italia una notevole variazione geografica in incidenza. Si possono infatti distinguere aree ad incidenza più elevata (regioni centrali, incidenza 37 casi/100.000 negli uomini e 19 casi/100.000 nelle donne), incidenza intermedia (regioni settentrionali, incidenza 33 casi/100.000 negli uomini e 16 casi/100.000 nelle donne), e incidenza bassa (regioni meridionali, incidenza 24 casi/100.000 negli uomini e 13 casi/100.000 nelle donne). La mortalità

---

tra le diverse aree geografiche italiane appare coerente con i dati di incidenza. Per i casi insorti in Italia nel periodo 2005-2009 la sopravvivenza a 5 anni risulta intorno al 32% (31% nei maschi e 34% nelle femmine) (3).

### 3. Prevenzione e sorveglianza

#### 3.1 Aspetti correlati alla prevenzione

**QUESITO 1 GRADE:** *Nei pazienti con con infezione da Helicobacter pylori indifferentemente dal test utilizzato (esame istologico durante EGDS, test rapido ureasi, urea breath test o test fecale) dovrebbe essere eseguita l'eradicazione del batterio con terapia antibiotica rispetto alla non eradicazione?*

**RACCOMANDAZIONE:** In soggetti con infezione da Helicobacter pylori indifferentemente dal test utilizzato (esame istologico durante EGDS, test rapido ureasi, breath test o test fecale), l'eradicazione con terapia antibiotica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla non eradicazione(1-6)

Forza della raccomandazione: **FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

*H. pylori* è stato classificato come carcinogeno di tipo I (definito) dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) nel 1994 (1), ed è stato calcolato che la presenza dell'infezione aumenta di 6 volte il rischio di sviluppare cancro gastrico (2). L'azione carcinogenetica di *H. pylori* si estrinseca prevalentemente nell'induzione di una gastrite cronica attiva che, in alcuni pazienti, può evolvere in atrofia, metaplasia e displasia, che costituiscono le lesioni precancerose gastriche (3). Il rischio di cancro è particolarmente aumentato quando l'atrofia o la metaplasia sono diffuse nell'antro e nel corpo gastrico (pangastrite) (4), e quando la metaplasia intestinale è di tipo incompleto (colico) (5). La revisione sistematica della letteratura ha consentito di indentificare 10 RCT e 5 studi osservazionali(6-20). I dati di 7 RCT (8.335 casi) mostrano che la cura dell'infezione riduce significativamente il rischio cancro con un RR di 0.54 (IC 95%: 0.41-0.72). Da altri 3 RCT (1.912 casi) emerge che curare *H. pylori* è utile anche in pazienti con pregresso cancro gastrico, nei quali il RR di recidiva a 3-6 anni è pari allo 0.48 (IC 95%: 0.33-0.69) rispetto alla non eradicazione dell'infezione. In accordo con questi risultati, anche i dati di 4 studi osservazionali (6.156 casi) hanno mostrato una riduzione del rischio di cancro con un RR di 0.35 (IC 95%: 0.14-0.89) ad un follow-up compreso tra 3.2 e 9.3 anni. L'eradicazione dell'infezione, invece, non riduce significativamente il rischio di cancro in pazienti con lesioni precancerose gastriche (4 RCT con 3.475 casi; RR: 0.76, IC 95%: 0.51-1.15). Bisogna evidenziare, tuttavia, che tutti i dati disponibili derivano da studi asiatici e da uno sud-americano per cui l'estensione diretta dei risultati alle popolazioni caucasiche europee richiede cautela e necessita di conferme.

**Qualità globale delle prove**

La qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: alto rischio di performance e detection bias e imprecisione delle stime

**Qualità globale delle prove: BASSA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Oltre all'infezione di *H. pylori*, vi sono altri riconosciuti fattori di rischio, come il fumo di sigaretta e la familiarità di I° grado. In una meta-analisi (14.442 casi) è stato calcolato un aumento del rischio complessivo (fumatori e ex-fumatori) con un OR di 1.48 (95% CI: 1.20-1.71) e un OR di 1.69 (95% CI: 1.35-2.11) nei soggetti fumatori attivi (21). Dai risultati di diversi studi caso-controllo europei emerge che la familiarità di primo grado per cancro gastrico aumenta il rischio di 1,8-3,5 volte (22). Questi fattori vanno tenuti presenti non solo come prevenzione primaria (abolizione del fumo), ma anche nel follow-up delle lesioni precancerose gastriche in quanto i controlli endoscopici devono essere accorciati a 1-2 anni in caso di familiarità di primo grado (4).

### **3.2 Come eradicare l'infezione da Helicobacter Pylori**

Curare l'infezione da *H. pylori* non è facile in quanto non esistono schemi di trattamento efficaci nel 100% dei casi al primo tentativo. Esistono diversi schemi di trattamento che combinano un inibitore della pompa protonica (in genere esomeprazolo 40 mg b.i.d) e una combinazione di antibiotici (amoxicillina, claritromicina, levofloxacina, tinidazolo) capaci di diffondere e raggiungere concentrazioni elevate nel succo gastrico. La distribuzione dei ceppi batterici, la prevalenza di resistenza primaria agli antibiotici e il metabolismo epatico di farmaci utilizzati possono variare nelle differenti popolazioni tanto che è necessario individuare uno schema di trattamento più efficace in una determinata area geografica (23). Nella Tabella 1 sono riportati gli schemi di trattamento di prima linea consigliati nelle attuali Linee Guida Italiane (24). Come schema di secondo livello, sono consigliate una quadruplica terapia con il Pylera oppure una triplice terapia con inibitore della pompa protonica, levofloxacina e amoxicillina per 10-14 giorni.



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

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

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

## 4. Familiarità ed ereditarietà

### Sindromi di predisposizione ereditaria al Carcinoma Gastrico

Il carcinoma gastrico può insorgere nel 1-5% dei casi nell'ambito di una sindrome ereditaria predisponente. Tali sindromi includono, tra le principali, il cancro gastrico ereditario diffuso (HDGC), la sindrome di Lynch (1), sindrome di Li-Fraumeni, sindrome di Peutz-Jeghers, la poliposi adenomatosa familiare, la poliposi giovanile, la poliposi associata al gene *MUTYH* e la sindrome di Cowden. Il rischio cumulativo di sviluppare un carcinoma gastrico nel corso della vita mostra una notevole variabilità tra le sindromi e le popolazioni valutate (2-4).

Non è lo scopo di queste linee guida (LG) affrontare in dettaglio tutte le Sindromi Ereditarie note, per le quali si rimanda a LG e review più approfondite (3, 4). L'obiettivo di queste linee guida è quello di stabilire il percorso pratico che l'oncologo dovrebbe seguire per identificare i soggetti sospetti portatori di varianti patogenetiche associate a sindromi note e inviarli in consulenza genetica, oltre a definire il corretto iter diagnostico-terapeutico.

#### 4.1 Cancro gastrico ereditario diffuso (HDGC)

Il cancro gastrico ereditario diffuso è una sindrome che si caratterizza per un'elevata prevalenza di carcinoma gastrico diffuso (DGC) e carcinoma mammario lobulare (LBC) a un'età più giovane di insorgenza. L'incidenza a livello globale è stimata a 5-10 casi su 100.000 nuovi nati. La sindrome ha un'ereditarietà autosomica dominante ed è causata nella maggior parte dei casi (30-50%) da una mutazione germinale inattivante dell'oncoppresore *CDHI*, il quale codifica per la E-caderina, una proteina trans-membrana localizzata a livello delle giunzioni cellulari coinvolta nell'adesione cellulare e nella trasduzione di segnale (5, 6). In una quota minoritaria di casi, la sindrome è determinata da mutazioni a carico del gene *CTNNA1*, codificante per la  $\alpha$ -catenina, proteina delle giunzioni aderenti tra le cellule (7).

La definizione della sindrome, secondo le LG, è su base genetica e non clinica ed è confermata dalla presenza di una variante germinale patogena di *CDHI* o *CTNNA1* in un singolo individuo affetto da DGC oppure in una famiglia in cui vengano riportati uno o più casi di DGC in parenti di primo o secondo grado. Infine le famiglie considerate affette da HDGC-like sono quelle che rispettano i criteri per il test genetico ma in cui non si riscontrano varianti patogeni che di *CDHI* e di *CTNNA1* (8-10).

Nell'ambito di tale sindrome, l'età mediana alla diagnosi di tumore gastrico è 37 anni. Il rischio cumulativo di sviluppare un tumore gastrico, secondo gli studi condotti a seguito della recente implementazione dei criteri, la penetranza per tumore gastrico è risultata essere del 42% e 33% per gli uomini e le donne, rispettivamente

(9, 10). Tuttavia, il rischio varia sensibilmente nelle differenti famiglie, pertanto l'accurata valutazione della storia familiare è importante nella stima del rischio del singolo individuo.

#### CRITERI PER ESECUZIONE DEL TEST GENETICO

I criteri per l'effettuazione del test genetico per HDGC sono stati rivisti e modificati (2, 11), a seguito di una implementazione del bilancio tra l'accessibilità, i costi e l'accettabilità del test da un lato e la capacità dello stesso di identificare i portatori delle varianti patogeni che dall'altro.

Il test genetico di HDGC consiste nell'analisi del gene *CDH1* e a seguire, nel caso non venga identificata una variante, essere considerati per l'analisi del gene *CTNNA1*.

#### Criteria aggiornati per il test genetico per HDGC (11)

Il test genetico è raccomandato se 1 dei seguenti criteri è soddisfatto e le diagnosi di tumore sono confermate, ossia se il criterio include 2 o più neoplasie, almeno 1 deve avere una diagnosi istologica e quando possibile tutte le neoplasie rilevanti dovrebbero essere confermate istologicamente.

Il carcinoma gastrico di tipo intestinale e il carcinoma mammario non lobulare non sono considerabili per tali criteri perché non appartengono alla suddetta sindrome.

#### Criteria Familiari\*

- 1  $\geq 2$  casi di carcinoma gastrico nella famiglia indipendentemente dall'età di insorgenza, con almeno 1 DGC.
- 2  $\geq 1$  caso di DGC insorto a qualsiasi età e  $\geq 1$  caso di LBC insorto a un'età inferiore ai 70 anni, in differenti membri della famiglia.
- 3  $\geq 2$  casi di LBC in membri della famiglia inferiori ai 50 anni di età.

\*I familiari devono essere consanguinei di primo o secondo grado

#### Criteria Individuali

1. DGC a un'età inferiore ai 50 anni.
2. DGC in individui di etnia Maori indipendentemente dall'età di insorgenza.
3. DGC indipendentemente dall'età di insorgenza in individui con una storia personale o familiare (parenti di primo grado) di labio- o palato-schisi.
4. Anamnesi di DGC e LBC entrambi diagnosticati a un'età inferiore ai 70 anni.
5. LBC bilaterali diagnosticato a un'età inferiore ai 70 anni.

6. Cellule ad anello con castone a livello gastrico in situ o con diffusione pagetoide in individui di età inferiore ai 50 anni.

Il test genetico dovrebbe essere effettuato presso un laboratorio certificato e dovrebbe essere stabilito se le varianti riscontrate possano essere definite patogeniche, verosimilmente patogeniche, di incerto significato, verosimilmente benigne o benigne (11).

**QUESITO 2 GRADE: Dovrebbe il consulto genetico vs non farlo essere utilizzato per pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di tipo diffuso, di età < 50 anni o con storia familiare sospetta?**

**RACCOMANDAZIONE: In pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di tipo diffuso, di età < 50 anni o con storia familiare sospetta, il consulto genetico può essere preso in considerazione**

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni al bilancio beneficio/danno:**

Nella revisione sistematica di Goud del 2020 (12) si valutano diversi aspetti del carcinoma gastrico di tipo diffuso: la sorveglianza di CDH1 e la gestione della chirurgia. Di qualche anno precedente è la revisione sistematica di Seevaratnam del 2011 (13), che ha puntato ad identificare negli studi le raccomandazioni per lo screening CDH1 e gastrectomia profilattica analizzando i risultati del test CDH1 in pazienti con HDGC e i risultati della gastrectomia profilattica nei pazienti con HDGC.

Nella revisione sistematica di Seevaratnam un totale di 9 studi inclusi (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22) hanno riportato i risultati dei test CDH1 secondo i criteri di screening HDGC.

Sono stati utilizzati sia i criteri di screening HDGC standard ( 2 casi di carcinoma gastrico diffuso tra i parenti di primo grado di cui almeno un caso con diagnosi prima dei 50 anni oppure 3 o più casi indipendentemente dall'età di insorgenza) o criteri di screening modificati. Tra quelli con HDGC, 322 sono stati sottoposti a screening utilizzando sia criteri di screening IGCLC (Internal Gastric Cancer Linkage Consortium) che i criteri modificati e il 29% è risultato positivo; in particolare nelle famiglie con due o più casi di carcinoma gastrico con almeno un caso di carcinoma gastrico diffuso e una diagnosi prima dei 50 anni, dei 148 pazienti sottoposti a screening, il 47% è risultato positivo. In presenza sia dei criteri standard che di quelli modificati, il 35% dei 229 pazienti sottoposti a screening è risultato positivo mentre prendendo solo gli individui isolati con diagnosi di carcinoma gastrico diffuso prima dei 45 anni, dei 19 pazienti che sono stati sottoposti a screening, il 10,5% è risultato positivo.

Tra gli studi inclusi nella revisione sistematica di Goud 2020 (12), la maggior parte sono studi di casi clinici di varie famiglie con anamnesi personale o familiare di carcinoma gastrico di tipo diffuso che sono state sottoposte a test genetici per la mutazione CDH1 (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31). Su 63 persone sospettate di carcinoma gastrico di tipo diffuso sulla base della loro storia personale e familiare, il 67% (42 pazienti) ha sviluppato un carcinoma gastrico di tipo diffuso e l'88% (37 pazienti) è risultato avere una mutazione CDH1 positiva e nella loro famiglia.

In uno studio condotto su 183 pazienti che hanno soddisfatto i criteri clinici IGCLC per HDGC, quasi il 20% dei casi ha mostrato mutazioni CDH1 definite e il rischio di sviluppare HDGC nel corso della vita è risultato compreso tra il 60 e l'80% nei maschi e quasi il 60% nelle femmine e il rischio di sviluppare cancro al seno lobulare invasivo nel corso della vita è risultato essere superiore al 42% con le stesse mutazioni CDH1 (15).

**Qualità globale delle prove:** Abbassata per rischio di bias, indirectness

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

### *Management clinico*

Ventotto studi inclusi nella revisione sistematica di Seevaratnam hanno riportato risultati di gastrectomia profilattica in pazienti HDGC. Su un totale di 226 pazienti sottoposti a screening per le mutazioni CDH1 e con informazioni cliniche riportate, solo il 2,5% presentava sintomi al momento dell'intervento chirurgico. Dei 357 pazienti totali sottoposti a screening, 220 pazienti (61,6%) sono risultati positivi alle mutazioni CDH1 e 51 di questi (23,2%) hanno rifiutato di sottoporsi a gastrectomia profilattica, mentre 169 pazienti (76,8%) sono stati sottoposti a gastrectomia profilattica pur avendo nel 60% dei casi biopsie endoscopiche negative. Dopo gastrectomia profilattica, l'87% dei pazienti ha avuto risultati istopatologici positivi, mentre solo il 10% è risultato indenne da malattia.

Nella revisione di Goud 2020, oltre alla conferma degli alti tassi di riscontro patologico dopo gastrectomia profilattica (fino all'80% dei casi) (32) si è evidenziata una maggior compliance del paziente per un approccio di gastrectomia laparoscopica.

Per i portatori di varianti patogeniche accertate di *CDH1* dovrebbe essere considerato dunque l'intervento di gastrectomia totale profilattica, senza linfadenectomia D2, indipendentemente dai riscontri endoscopici, al di sotto dei 70 anni di età (secondo le linee guida NCCN tra i 18 e i 40 anni). In alternativa nel caso che il paziente rifiutasse o desiderasse dilazionare l'approccio chirurgico, potrebbe essere seguito in follow up endoscopico annuale.

La sorveglianza endoscopica deve essere effettuata in un Centro dedicato e deve includere sia le biopsie di lesioni sospette che le biopsie random, in un numero di almeno 28-30.

La sorveglianza endoscopica è anche indicata nelle seguenti condizioni:

1. Portatori di varianti patogeniche di *CTNNA1*.
2. Storia familiare o personale di DGC e portatori di varianti di *CDH1* di incerto significato.
3. Individui di famiglie HDGC-like.

## **4.2 Sindrome di Lynch**

La sindrome di Lynch è una sindrome genetica a ereditarietà autosomica dominante, causata dalla presenza di una variante patogena a carico di uno dei quattro geni associati al sistema di riparazione del DNA del Mismatch Repair (MMR), ossia *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. Tale sindrome determina una predisposizione allo sviluppo di neoplasie, in primis di tumore del colon-retto, e ulteriormente di cancro dell'endometrio, ovaio, uretere, pancreas e vie biliari e di tumore dello stomaco. Per quanto riguarda il carcinoma gastrico, è prevalentemente di tipo intestinale e il rischio cumulativo nel corso della vita è stimato al 1-13% a un'età mediana di insorgenza di 49-55 anni (33, 34).

Lo screening per la Sindrome di Lynch è raccomandato in modo universale per i pazienti con diagnosi di carcinoma del colon-retto, per cui si rimanda alle LG specifiche per gli approfondimenti in merito. Nel caso di confermata Sindrome di Lynch, i pazienti devono seguire gli accertamenti specifici per tale condizione.

## 5. Inquadramento diagnostico

La diagnosi di carcinoma gastrico può essere effettuata su esame biotico da gastroscopia, su resezione endoscopica (EMR/ESD) o chirurgia (1).

Il referto dovrebbe essere redatto da un patologo con esperienza nel settore e la diagnosi istologica dovrebbe essere classificata secondo i criteri WHO (1, 2).

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

Le procedure di valutazione iniziale dovrebbero comprendere:

- esame obiettivo;
- esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale);
- gastroscopia con biopsia (preferibili biopsie multiple alla periferia della lesione);
- TC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto iodato;
- eventuale ecografia endoscopica:

Lo stadio deve essere assegnato secondo quanto descritto nella VIII edizione del manuale TNM (2016) redatto dalla American Joint Committee on Cancer (AJCC) (3, 4).

### ***Quesito 3: L' Ecografia Endoscopica (Endoscopic Ultrasound, EUS) deve essere considerata una procedura diagnostica necessaria nella stadiazione del cancro gastrico?***

Degli 226 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full text ed incluso.

In una recente revisione Cochrane (5) viene analizzata l'accuratezza diagnostica dell'EUS sull'infiltrazione parietale del tumore gastrico primitivo (T-stage, T1 vs T2 vs T3 vs T4) e sullo stato dei linfonodi loco-regionali (N-stage, N0 vs N+) in riferimento ai risultati della diagnosi istologica. Nella revisione vengono considerati eleggibili per l'analisi 66 articoli, pubblicati tra il 1988 e 2012, riferiti a 7747 pazienti stadiati con EUS. La meta-analisi dimostra come la sensibilità e la specificità dell'EUS nel discriminare le forme iniziali di cancro gastrico (T1 e T2) rispetto alle forme avanzate (T3 e T4) siano rispettivamente 0,86 e 0,90 e risultati simili si ottengono per la sensibilità e specificità del T1 vs T2 (0,85 e 0,90 rispettivamente). Il potere predittivo della EUS nel distinguere le forme T1a dalle forme T1b risulta essere invece minore con una sensibilità ed una specificità di 0,87 e 0,75 rispettivamente. Per quanto riguarda l'N, la specificità e la sensibilità dell'EUS nel distinguere le forme N0 dalle forme N+ risulta essere rispettivamente di 0,83 e di 0,67.

Quindi si può affermare che la EUS rappresenta un valido supporto nella stadiazione dei pazienti con carcinoma gastrico soprattutto per differenziare le forme early rispetto al carcinoma gastrico avanzato (Advanced Gastric Cancer, AGC), in particolare in quei casi che alla TC risultino N0M0 ma dubbi T2/T3, per indirizzare, nel caso si confermi un T $\geq$  a T3 verso un trattamento neoadiuvante (ruolo complementare alla TC). La performance diagnostica dell'EUS non va tuttavia considerata ottimale nel discriminare i pazienti T1a dai T1b e gli N0 dagli N+. Essa può inoltre trovare indicazione dopo chemioterapia neoadiuvante per valutare la risposta al trattamento mentre potrebbe non essere necessaria nei pazienti con malattia metastatica.

**Limiti:** L'eterogeneità degli studi non consente di ottenere risultati definitivi sulla accuratezza diagnostica di questa metodica.

**Bilancio beneficio/danno:** Le conclusioni della revisione Cochrane confermano come nella pratica clinica la EUS sia utile per selezionare i pazienti a basso rischio di carcinosi peritoneale (T1-T2 N0) che possono evitare la laparoscopia diagnostica dalle forme T3-T4 per le quali la laparoscopia può essere indicata ai fini di escludere un interessamento peritoneale. Nei pazienti con EGC, la EUS non consente di differenziare con sicurezza le forme T1m suscettibili di resezione endoscopica dalle lesioni T1sm per le quali è indicata la resezione chirurgica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La EUS può essere presa in considerazione come prima opzione per differenziare i pazienti con cancro gastrico in fase iniziale (T1 e T2) da quelli con carcinoma avanzato (T3 e T4). (5)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

L' esame TC, con mezzo di contrasto somministrato per via endovenosa, deve sempre essere eseguito previa distensione (mediante polveri effervescenti o acqua) ed ipotonizzazione (preferibilmente mediante glucagone o scopolamina butil-bromuro) delle pareti gastriche, al fine di una corretta valutazione del T. La TC consente infatti di distinguere, con una buona accuratezza, i carcinomi  $\leq$  T2 dai carcinomi  $\geq$  T3. Essa dovrebbe inoltre prevedere uno spessore di strato sottile ( $\leq$  2mm) ed un intervallo di ricostruzione tra gli strati  $\leq$  50%, oltre che adeguati valori di KpV (120-140 in accordo al peso del paziente) e mA (mA minimo  $\geq$  250) al fine di ottenere immagini di adeguata qualità diagnostica, anche su piani anatomici differenti dal piano assiale, per una corretta valutazione del T e dell'eventuale presenza di diffusione peritoneale. In caso di disponibilità di apparecchi con tecnologia di Doppia Energia, questa dovrebbe essere impiegata nelle scansioni condotte in fase tardiva in relazione alla sua maggior sensibilità nell'identificazione della carcinosi peritoneale (6).

L'indagine TC deve dunque rispondere ad una serie di requisiti tecnici già evidenziati in un'appendice radiologica delle linee guida per la corretta diagnosi e stadiazione del cancro gastrico proposte dal Gruppo Italiano di Ricerca del Cancro Gastrico (GIRCG) (7). Essa dovrebbe inoltre essere interpretata e refertata in accordo al referto strutturato condiviso in una recente consensus tra il GIRCG e la Società italiana di Radiologia Medica ed Interventistica (SIRM) riassunto nella seguente tabella (8).

<b>STAGING*</b>	
<i>PARAMETRO T</i>	Sede (1/3 superiore/medio/inferiore, grande o piccola curvatura, parete anteriore o posteriore) Caratteristiche (stenosante, ulcerato, perforato) Distanza dalla giunzione gastro-esofagea ed eventuale infiltrazione esofagea (in mm) Infiltrazione organi/strutture perigastriche (comprese vascolari) - infiltrazione duodenale Infiltrazione della parete gastrica ( $\leq T2$ o $\geq T3$ ) Diametro massimo (Dmax in mm) della lesione Eventuali alterazioni anatomiche (ernia iatale, migrazione gastrica)
<i>PARAMETRO N</i>	Presenza/assenza di interessamento linfonodale (N0 VS N+); Sede dei linfonodi metastatici (stazioni in accordo con JGCA o AJCC) (8, 3) Specificare l'asse corto del linfonodo di maggiori dimensioni di ogni stazione patologica (o dei linfonodi confluenti) Possibile infiltrazione/adesione di/a strutture anatomiche da parte di linfonodi patologici
<i>CARCINOSI PERITONEALE</i>	Presenza/assenza di ascite Presenza/assenza di carcinosi peritoneale Specificare se: carcinosi sopra- o sotto-mesocolica - infiltrazione della borsa omentale - omental cake. Riportare il diametro del nodulo di maggiori dimensioni (in mm) Specificare l'interessamento delle anse intestinali e della radice del mesentere/Treitz Presenza/assenza di Krukenberg
<i>METASTASI EPATICHE</i>	Presenza/assenza Numero: riportare il numero di metastasi epatiche, fino a 3, se superiori indicare "multiple" Sede: specificare il/i segmenti coinvolti. Dimensioni: diametro massimo (in mm) delle lesioni di maggiori dimensioni (fino a 2) Specificare contatto/infiltrazione dei grossi vasi intraepatici (vena porta, vena cava inferiore, vene sovraepatiche) Descrivere eventuali epatopatie (cirrosi, segni di ipertensione portale)
<i>ALTRE METASTASI A DISTANZA</i>	Sede (e.g. polmone, osso, linfonodi a distanza) Numero: riportare il numero di metastasi per ogni sede, fino a 3, se superiori indicare "multiple" Dimensioni: diametro massimo (in mm) delle lesioni di maggiori dimensioni (fino a 2 per organo) Specificare se presenti lesioni non misurabili (e.g. linfangite, diffusione pleurica)
<i>INFORMAZIONI UTILI PER IL CHIRURGO</i>	Anomalie vascolari Presenza di laparoceli
<i>CONCLUSIONI</i>	Il radiologo dovrebbe fornire uno staging clinico-radiologico (cTNM); cT ( $\leq T2$ or $\geq T3$ ), cN (N0 or N+), cM (M0 or M+) Il radiologo dovrebbe raccomandare la discussione del caso in un gruppo multidisciplinare

**RESTAGING\*\***



<b>Oltre ai reperti riportati per lo staging:</b>	
<i>PARAMETRO T</i>	Riportare le dimensioni massime (Dmax) della/e lesione/i specificando la riduzione percentuale rispetto all'esame di staging Infiltrazione della parete gastrica ( $\leq T2$ o $\geq T3$ ), specificando se ci siano state variazioni rispetto allo staging
<i>PARAMETRO N</i>	Specificare l'asse corto del linfonodo di maggiori dimensioni di ogni stazione patologica (o dei linfonodi confluenti) a confronto con il precedente (es. st 6: 6 EX 10 mm)
<i>CARCINOSI PERITONEALE</i>	Comparsa/scomparsa o incremento/riduzione dell'ascite Comparsa/scomparsa o incremento/riduzione della carcinosi peritoneale
<i>METASTASI EPATICHE</i>	Dimensioni: comparsa/scomparsa o incremento/riduzione, riportando il diametro massimo (in mm) delle lesioni di maggiori dimensioni (fino a 2) a confronto con lo staging (es. segmento VI 10 EX 20mm)
<i>ALTRE LESIONI A DISTANZA</i>	Dimensioni: comparsa/scomparsa o incremento/riduzione, riportando il diametro massimo (in mm) delle lesioni di maggiori dimensioni (fino a 2 per organo) a confronto con lo staging
<i>CONCLUSIONI</i>	Il radiologo dovrebbe fornire uno staging post-trattamento (ycTNM); ycT ( $\leq T2$ or $\geq T3$ ), ycN (N0 or N+), ycM (M0 or M +), specificando se progressione/stabilità/risposta rispetto allo staging

<b>FOLLOW UP***</b>	
<i>RECIDIVA</i>	Presente/assente
<i>Se locoregionale</i>	Localizzazione della recidiva (letto gastrico, duodeno affondato, anastomosi/perianastomotica) Dimensioni della recidiva (Dmax in mm) Contatto o infiltrazione di strutture anatomiche e/o vascolari da parte della recidiva.
<i>Se linfonodale</i>	Sede della ripresa (in accordo con JGCA o AJCC) Dimensioni (asse corto del linfonodo maggiore in mm per ogni stazione)
<i>Se a distanza</i>	Sede Numero di lesioni per ogni sede, fino a 3, se maggiori di 3 per sede utilizzare "multiple" Dimensioni (indicare il diametro massimo, in mm, della lesione maggiore per ogni sede) Se vi sono lesioni scheletriche specificare il rischio di frattura o di invasione del canale vertebrale. Se vi sono lesioni epatiche indicare il segmento e l'eventuale contatto/infiltrazione di strutture vascolari Specificare la presenza di ascite e di carcinosi peritoneale.
<i>CONCLUSIONI</i>	Indicare possibili sedi di accesso per una conferma istologica

\* staging: la prima indagine eseguita dopo la diagnosi e prima di qualsiasi trattamento;

\*\* restaging: l' indagine eseguita dopo lo staging ma prima di un trattamento con intento radicale;

\*\*\*follow up: l'indagine eseguita successivamente ad un intervento con intento radicale.

La Risonanza magnetica (RM) potrebbe avere un ruolo in futuro nella definizione delle lesioni secondarie epatiche e nella quantificazione della diffusione peritoneale di malattia; tuttavia al momento i dati a disposizione in letteratura sono ancora limitati (9).

L'esame PET con FDG (o meglio PET- CT) può portare ad una migliore definizione dello stadio in alcuni pazienti senza apparente diffusione metastatica con le tecniche radiologiche convenzionali, ma può risultare falsamente negativo soprattutto in pazienti con isotipo diffuso. Esso inoltre presenta importanti limitazioni per la valutazione del T e dello status linfonodale, in relazione alla scarsa risoluzione anatomica delle immagini (10). La laparoscopia (che dovrebbe essere eseguita con lavaggio peritoneale, soprattutto se assente carcinosi macroscopica) può essere utilizzata nei pazienti considerati potenzialmente resecabili allo scopo di escludere malattia metastatica peritoneale (11).

## 6. Correlazioni clinico-biologiche

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione delle neoplasie gastriche in relazione ad un ampio studio molecolare su oltre 290 tumori primitivi dello stomaco nell'ambito del Cancer Genome Atlas Research Network (1). I risultati consentirebbero di individuare quattro sottogruppi: tumori positivi per EBV (Epstein-Barr Virus), tumori con instabilità dei microsatelliti (definiti ipermutati, hypermuted), tumori genomicamente stabili (GS, genomically stable) e tumori con instabilità cromosomica (CIN, Chromosomal INstability). Questi sottogruppi differiscono non solo per l'assetto biomolecolare, ma anche per numerose varianti clinico-patologiche (sede, età di insorgenza, istotipo predominante) e potrebbero suggerire un approccio terapeutico diverso basato su diversi target attivati. Naturalmente, al momento attuale, questa classificazione non riveste alcun ruolo nella pratica clinica, ma rappresenta esclusivamente una importante area di ricerca.

Forse meno affascinante, ma sicuramente di più immediata comprensione l'ipotesi di lavorare su classificazioni clinico-patologiche, che potrebbero essere applicabili in maniera più immediata e ripetibile. In particolare, la suddivisione per sede di origine della neoplasia (prossimale vs. distale) e per istotipo (intestinale vs. diffuso), potrebbe già consentire l'individuazione di categorie distinte di pazienti. In quest'ottica è stata proposta la possibilità di distinguere neoplasie ad istotipo diffuso (indipendentemente dalla loro sede di origine all'interno dello stomaco), neoplasie ad istotipo intestinale localizzate in sede prossimale e neoplasie ad istotipo intestinale localizzate in sede distale. Anche in questo caso risulta comunque necessaria validazione prospettica di queste categorie ed una più attenta analisi dell'impatto prognostico e terapeutico (1,2,3).

## 7. Chirurgia

Le indicazioni ed il tipo di trattamento chirurgico per i pazienti portatori di cancro gastrico dipendono dalle caratteristiche della neoplasia al momento della diagnosi e variano a seconda si tratti di un cancro iniziale (EarlyGastricCancer, EGC), di un cancro avanzato (AGC), di un cancro avanzato con diffusione agli organi circostanti (T4b) o con carcinosi peritoneale.

### 7.1.a Early Gastric Cancer (EGC)

**Quesito 4:** *Nei pazienti con EGC T1a ben differenziato, di diametro non superiore ai 2 cm, senza invasione linfatica o vascolare e in assenza di ulcera intra-lesionale, la resezione endoscopica (resezione endoscopica mucosale, EMR, o dissezione endoscopica sub-mucosale, ESD) può essere presa in considerazione rispetto alla resezione chirurgica?*

Dei 1590 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 10 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Il notevole miglioramento tecnologico in endoscopia digestiva degli ultimi decenni ha consentito di migliorare la capacità di individuare e caratterizzare l'EGC e ulteriori sviluppi in tal senso sono attesi a breve termine (1,2). Inoltre, la resezione endoscopica della lesione neoplasmica, con la EMR (Endoscopic Mucosal Resection) limitata alla mucosa o la ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) comprendente anche la sottomucosa, può evitare l'approccio chirurgico nei casi di EGC con ben definite caratteristiche a basso rischio di metastasi linfonodale (3). In questo setting, una meta-analisi di 9 studi ha dimostrato che la ESD (1.334 procedure) è nettamente superiore alla EMR (1.432 procedure) per il trattamento dell'EGC, con una percentuale di R0 pari al 91.9% e 43%, rispettivamente (OR: 8.54; 95% CI: 4.4-16.5) (4).

I criteri classici di reseccabilità endoscopica inizialmente proposti (EGC T1a, di diametro <2 cm, senza ulcera intra-lesionale, ben differenziato e in assenza invasione linfatica o vascolare) sono stati successivamente allargati (EGC T1a di diametro  $\leq 3$  cm, ben differenziato, con infiltrazione confinata in *sm1* e in assenza invasione linfatica o vascolare) (5). Tuttavia, per quanto basso, il rischio di metastasi linfonodale in questi casi va sempre considerato. In una recente meta-analisi, è stato calcolato un rischio di metastasi linfonodale dopo trattamento con ESD pari allo 0.7% su 9.798 casi e allo 0.2% su 3.025 casi con criteri "allargati" e "classici",

rispettivamente (6). Dati più recenti suggeriscono che la ESD può essere considerata anche negli EGC indifferenziati, purché  $\leq 2$  cm. Tuttavia, i dati disponibili sono ancora limitati e necessitano di conferme, soprattutto se si considera che l'indifferenziazione della neoplasia è un fattore di rischio indipendente di mancata radicalità e di recidiva (7-9).

Il trattamento endoscopico può essere considerato una valida alternativa a quello chirurgico. Una recente meta-analisi (10) di 14 studi con 5.112 pazienti con EGC trattati con ESD (2.402 casi) o con chirurgia (2.710 casi) ha dimostrato che l'approccio endoscopico comporta una significativa riduzione dei tempi di degenza e una minore incidenza di complicazioni post-procedura (OR: 0.39; 95% CI: 0.28-0.55), ma è gravato da un maggior rischio di recidiva (OR: 9.24; 95% CI: 5.9-14.4). Inoltre, non si è osservata una differenza statisticamente significativa della OS (HR: 0.51; 95 CI: 0.26-1.00) e della DFS (HR:1.59; 95 CI: 0.66-9.81) tra i due approcci terapeutici. Tuttavia, nella meta-analisi sono stati inclusi solo studi retrospettivi o di "propensity-matched analysis" e tutti (tranne uno) erano effettuati in Asia, dove il training endoscopico in queste tecniche è sicuramente più avanzato e la carcinogenesi gastrica può differire da quella dei soggetti caucasici, rendendo così i dati non direttamente applicabili alle nostre popolazioni. Le tecniche di resezione endoscopica dell'EGC sono in progressiva diffusione anche in Europa, con risultati paragonabili ai dati asiatici (11). In particolare, i dati delle casistiche italiane non sembrano differire quelli asiatici in termini di efficacia e di incidenza di complicanze (12), anche in pazienti "fragili" come quelli con cirrosi epatica (13). Si tratta comunque di esperienze provenienti da centri di riferimento, non ancora ampiamente diffusi su tutto il nostro territorio nazionale.

**Limiti:** Gli studi menzionati sono esperienze retrospettive o di "propensity-matched analysis" e quasi tutti sono condotti in Asia dove il training endoscopico è sicuramente più avanzato e la carcinogenesi gastrica può differire da quella dei soggetti caucasici, rendendo così i dati non direttamente applicabili alle nostre popolazioni.

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con EGC T1a ben differenziato, con istotipo intestinale di diametro non superiore ai 2 cm, senza invasione linfatica o vascolare e in assenza di ulcera intra-lesionale, la resezione endoscopica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla chirurgia tradizionale in quanto consente sopravvivenze sovrapponibili e minori complicanze. (4-13)	Forte a favore
COI: Dr. Zullo astenuto dalla votazione della raccomandazione		

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

La chirurgia rappresenta la principale modalità di trattamento del carcinoma gastrico resecabile.

Un intervento chirurgico radicale (R0) è quello che garantisce la completa asportazione del tumore primitivo.

La classificazione della radicalità chirurgica, in accordo con la UICC, è la seguente:

- RX: la presenza di tumore residuo non può essere valutata;
- R0: assenza di tumore residuo;
- R1: residuo tumorale microscopico (trancia di sezione);
- R2: residuo tumorale macroscopicamente evidente.

Per una chirurgia oncologicamente corretta dobbiamo considerare alcuni aspetti fondamentali:

- 1) l'estensione della resezione gastrica ed i margini di resezione;
- 2) la splenectomia;
- 3) la linfadenectomia;
- 4) la tipologia dell'approccio chirurgico (laparotomico vs laparoscopico).

Per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro la gastresezione subtotale distale viene considerata l'intervento di scelta (14, 15) ed è indicata anche per le lesioni del terzo medio a condizione che il margine di resezione prossimale macroscopicamente libero da malattia sia *in vivo* di almeno 3 cm per i tumori di tipo intestinale e di 5 cm in tutti gli altri casi (16). Quando ci siano dei dubbi sul margine di resezione sia prossimale

(gastrico) che distale (pilorico) è indicato un esame istologico estemporaneo della trancia al congelatore. La gastrectomia totale va riservata alle lesioni localizzate al terzo medio con margini di resezione non adeguati ed a quelle del terzo superiore. Nelle gastrectomie totali eseguite per neoplasie sotto-cardiali va sempre eseguito l'esame istologico al congelatore del margine di resezione esofageo.

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

(17, 18).

Dopo gastrectomia totale, il ripristino della continuità digestiva utilizzando la prima ansa digiunale "esclusa" secondo Roux con il confezionamento di una anastomosi esofago-digiunale rappresenta la modalità di ricostruzione più utilizzata (19).

**Quesito 5: *Nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale per carcinoma gastrico la splenectomia di principio può essere evitata?***

Dei 318 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

L'incidenza di metastasi ai linfonodi dell'arteria splenica distale e dell'ilo splenico è praticamente trascurabile per le neoplasie del terzo inferiore e del terzo medio dello stomaco mentre la percentuale di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico varia tra il 10 ed il 20% nelle localizzazioni del terzo prossimale (20).

In un studio randomizzato condotto in Giappone (21) viene analizzato il ruolo della splenectomia nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale con cancro del terzo prossimale dello stomaco. Sono stati randomizzati 505 pazienti con ca gastrico prossimale stadiato T2-4/N0-2/M0 senza infiltrazione della grande curva: 254 sono stati sottoposti a splenectomia e 251 a conservazione della milza. I risultati del trial hanno dimostrato che la splenectomia è associata ad una maggiore incidenza di complicanze (30.3% vs 16.7%,  $P<0.01$ ) e ad una maggiore perdita ematica (una mediana di 75ml di sangue persi in più nei pazienti splenectomizzati,  $P=0.025$ ,

ma con la stessa incidenza di trasfusioni sanguigne) con una durata dell'intervento sovrapponibile tra i due gruppi. La sopravvivenza a cinque anni dei pazienti splenectomizzati e con conservazione della milza è risultata rispettivamente del 75.1% e del 76.4% con una hazard ratio di 0.88 (90.7%, intervallo di confidenza 0.67-1.16) dimostrando pertanto la non inferiorità, in termini di sopravvivenza, della conservazione della milza sulla splenectomia (P=0.025). Lo stesso dato è confermato da un'analisi retrospettiva cinese su 116 pazienti con neoplasia della giunzione gastroesofagea dove tra i fattori prognostici in multivariata non è stato segnalato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a splenectomia (22)

**Limiti:** I limiti degli studi sono rappresentati dal fatto che non è possibile estendere queste conclusioni anche ai tumori con invasione diretta della grande curva prossimale che sono stati esclusi dall'analisi e dal fatto che l'esperienza cinese rimane retrospettiva.

**Bilancio beneficio/danno:** Nelle neoplasie T4 con invasione della grande curva gastrica prossimale in cui l'incidenza di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico raggiunge il 25-30%, la splenectomia può essere effettuata anche se non è dimostrato che essa migliori la sopravvivenza (22).

Gli studi disponibili evidenziano come la splenectomia si associa ad una maggiore morbilità dell'intervento chirurgico senza fornire miglioramenti nella sopravvivenza e nell'intervallo libero da malattia (21-22) e queste evidenze vengono confermate anche per i tumori del fondo gastrico che sono da considerare a più alto rischio di metastasi ai linfonodi dell'arteria splenica distale e dell'ilo splenico. Le uniche indicazioni alla splenectomia sono rappresentate dai tumori con infiltrazione della milza da parte della neoplasia ed in quelli con macroscopico coinvolgimento dei linfonodi splenici (20, 21). Per il sottogruppo di tumori T4 localizzati nella grande curva gastrica prossimale i vantaggi sulla sopravvivenza della splenectomia rimangono sconosciuti, tuttavia è difficile ipotizzare che per un gruppo così limitato di pazienti si possa proporre uno studio clinico controllato (22).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma gastrico sottoposti a gastrectomia totale la splenectomia non deve essere presa in considerazione anche nelle localizzazioni del terzo prossimale. (21-22)	Forte a sfavore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 6: Nei pazienti con cancro gastrico avanzato (T2-T4a) la linfadenectomia con asportazione di almeno 16 linfonodi è da considerare il trattamento chirurgico standard rispetto alla linfadenectomia più limitata (D1)?**

Dei 1676 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Gli studi pubblicati evidenziano come la linfadenectomia D2, rispetto alla linfadenectomia più limitata (D1), fornisca risultati migliori in termini di sopravvivenza (con particolare riferimento alla sopravvivenza malattia-specifica) e, in mani esperte, presenta complicanze e mortalità simili alla D1 se non viene effettuata una splenopancreasectomia di routine. Inoltre, la D2 consente di asportare un adeguato numero di linfonodi loco-regionali e, di conseguenza, permette di ottimizzare la stadiazione dei pazienti.

Il ruolo della linfadenectomia D3 in alcuni sottogruppi di pazienti con metastasi documentate ai linfonodi lombo-aortici è tuttora oggetto di discussione. Tuttavia, metastasi linfonodali in queste sedi sono considerate metastasi a distanza e quindi la priorità terapeutica per questi pazienti è da considerarsi la chemioterapia neoadiuvante.

Per alcuni sottogruppi di EGC vengono proposte linfadenectomie più limitate rispetto alla D2 quali la D1 e la D1+, tuttavia le linfadenectomie meno estese utilizzate dai chirurghi Orientali possono trovare una più difficile applicazione in Occidente per sistemi classificativi diversi e per la variabilità biologica del cancro gastrico.

Il numero di linfonodi metastatici ed il rapporto tra numero di linfonodi metastatici e numero di linfonodi esaminati sono tra i fattori prognostici più importanti per i pazienti con cancro gastrico sottoposti ad intervento radicale (23-25).



Nella classificazione AJCC/UICC viene raccomandata l'asportazione di almeno 16 linfonodi, necessaria per poter classificare un paziente N3b: una linfadenectomia limitata ai soli linfonodi perigastrici (D1), gruppo 1 della classificazione JRSJC, non consente una stadiazione accurata dei pazienti (26-27). La linfadenectomia D2 comprende, oltre all'asportazione dei linfonodi prevista nella D1 (stazioni 1-7), la rimozione dei linfonodi 8a (arteria epatica comune), 9 (tripode celiaco), 11p (arteria splenica prossimale) e 12a (ligamento epato-duodenale anteriore).

Una recente meta-analisi dimostra vantaggi significativi in termini di sopravvivenza della linfadenectomia D2 rispetto alla D1 (28, 29). Tuttavia, questi vantaggi sono limitati alla Disease Specific Survival (DSS) (HR della D2 vs la D1: 0.807, CI: 0.705-0.924, P=0.002) e non valutano gli effetti sulla sopravvivenza di altri fattori, quali ad esempio le terapie mediche adiuvanti. Il limitato numero di studi clinici randomizzati condotti sulla linfadenectomia non consente di definire i reali vantaggi della D2 anche in termini di OS, inoltre le percentuali di sopravvivenza riportate negli studi occidentali sono molto inferiori a quelle degli studi orientali sia per quanto concerne la D1 che la D2 (30).

Una linfadenectomia più estesa della D2 (D2+ secondo la recente classificazione giapponese che comprende i linfonodi del ligamento epato-duodenale posteriore, i linfonodi pancreatici e quelli para-aortici) non viene considerata una linfadenectomia standard (31). In particolare, in uno studio clinico controllato condotto in Giappone (31) non sono stati dimostrati vantaggi terapeutici di una linfadenectomia profilattica estesa ai linfonodi para-aortici (PAND). La OS della D2 è risultata del 69.2% contro una OS del 70.3% per il gruppo di pazienti sottoposti a PAND (HR 1.03, CI: 0.77-1.37, P=0.85). La PAND è gravata da un più elevato rischio di complicanze (28.1% per la PAND vs 20.9% per la D2, P=0.07). È inoltre bene ricordare che in presenza di metastasi ai linfonodi para-aortici la malattia è classificata M1. Infine, nella metanalisi citata in precedenza (28, 29), si conferma che la linfadenectomia D3 non determina un miglioramento della OS rispetto alla linfadenectomia D2 (HR=0.990, CI: 0.814-1.205, P=0.924). Quindi la linfadenectomia D3 va riservata a casi selezionati con metastasi clinicamente documentate e dopo aver eseguito un trattamento chemioterapico preoperatorio.

Per quanto riguarda l'estensione della linfadenectomia nell'EGC, le linee guida Giapponesi, nei tumori a basso

rischio di metastasi linfonodali, prevedono la possibilità di linfadenectomie più limitate (32). In particolare, una linfadenectomia D1 (che nella nuova classificazione giapponese comprende i linfonodi 1-7) viene proposta per i tumori cT1a per i quali non è indicata una resezione endoscopica e per i cT1bN0 di tipo differenziato e di diametro inferiore a 15 mm. Una linfadenectomia D1+ (che comprende i linfonodi 1-9) è indicata per gli altri tumori cT1N0. Nei casi in cui non sia raggiunta una ragionevole certezza sulle caratteristiche dell'EGC per cui non sia possibile definirne il rischio di metastatizzazione linfonodale, la linfadenectomia D2 è raccomandata così come diventa mandatoria nei casi in cui fosse riscontrata la positività clinica dei linfonodi perigastrici.

Allo scopo di eseguire linfadenectomie meno estese è stata proposta per l'EGC la tecnica del linfonodo sentinella. Il numero elevato di linfonodi sentinella che vengono identificati e l'alta frequenza di falsi negativi, rendono attualmente tale metodica poco affidabile (33).

**Limiti:** In relazione ai diversi sistemi istopatologici usati in Oriente ed Occidente ed a un diverso comportamento biologico del cancro gastrico nelle due realtà, le indicazioni fornite dai chirurghi Orientali possono trovare una più difficile applicazione in Occidente (indirectness).

**Bilancio Beneficio/danno:** Molte linee guida Europee a differenza di quelle Orientali, suggeriscono un approccio più standardizzato proponendo la linfadenectomia D2 in tutti i casi di EGC candidati alla resezione chirurgica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La linfadenectomia D2 dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nel trattamento chirurgico del cancro gastrico. (30)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 7: *La gastrectomia laparoscopica può essere sovrapponibile rispetto alla gastrectomia con tecnica aperta nel trattamento chirurgico dei pazienti con carcinoma gastrico?***

Dei 1051 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 9 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La gastrectomia subtotale distale del carcinoma gastrico in fase Early offre gli stessi risultati terapeutici a breve distanza della tecnica open. Gli studi retrospettivi sugli EGC dimostrano che anche i risultati a lungo termine (sopravvivenza globale) sono da considerarsi sovrapponibili tra Laparoscopic Distal Gastrectomy (LDG) e Open Distal Gastrectomy (ODG).

Per quanto riguarda le forme avanzate dell'antro gastrico, gli studi retrospettivi sembrano dimostrare risultati simili tra la laparoscopia e la chirurgia tradizionale sia a breve che a lungo termine, tuttavia è necessario attendere la conclusione degli studi clinici controllati in corso per avere una definitiva conferma di questi risultati preliminari. Nelle lesioni del terzo superiore dello stomaco in cui sia necessario eseguire un intervento di gastrectomia totale, le complicanze della gastrectomia totale laparoscopica sono molto superiori rispetto a quelle della tecnica open. Quindi, allo stato attuale, la fattibilità della gastrectomia totale laparoscopica è ancora oggetto di studio. Va inoltre sottolineato che gran parte degli studi clinici pubblicati si riferiscono a casistiche orientali in cui la incidenza del carcinoma gastrico risulta tuttora elevata e la familiarità dei chirurghi con questa metodica viene acquisita in tempi brevi. Non è pertanto possibile estendere automaticamente i vantaggi della laparoscopia alle casistiche occidentali. Nello studio multicentrico randomizzato KLASS-01 (34) condotto in Corea viene valutata la fattibilità della gastrectomia subtotale laparoscopica assistita (LADG) rispetto alla gastrectomia laparotomica (ODG) in pazienti con carcinoma gastrico in stadio I. Nello studio sono stati valutati 1256 pazienti (644 nel gruppo LADG e 612 nel gruppo ODG). La morbilità complessiva è risultata significativamente inferiore nei pazienti sottoposti a LADG rispetto a quelli operati per via laparotomica (13.0% vs 19.9%,  $P=0.001$ ), mentre le complicanze intra-operatorie maggiori (7.6% vs 10.3%,  $P=0.095$ ) e la morbilità postoperatoria (0.6% vs 0.3%,  $P=0.687$ ) sono risultate sovrapponibili tra i due gruppi. Lo studio KLASS-01 conferma quindi, per quanto concerne la morbilità e mortalità, la validità della LADG nei pazienti con EGC. Recentemente sono inoltre stati pubblicati i risultati a lungo termine del KLASS-01 che ne hanno confermato la sicurezza oncologica con tassi di sopravvivenza a 5 anni sovrapponibili tra la

tecnica laparoscopica e laparotomica (rispettivamente del 94.2% vs 93.3%,  $P = 0.64$  per la OS e 97.1% vs 97.2%,  $P = 0.91$  per la DRS). (35). Pertanto, in molti paesi orientali la gastroresezione subtotale distale laparoscopica è diventata la procedura di scelta e recenti studi di coorte (36) hanno confermato che per l'Early Gastric Cancer tale metodica consente di ottenere risultati simili alle procedure open oltre che in termini di morbidità, anche in termini di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia. In particolare, la OS a 5 anni per i pazienti sottoposti a LADG è risultata del 99% vs il 98.7% dei pazienti sottoposti a ODG (HR 0.989, CI: 0.480-2.028,  $P=0.977$ ) e la RFS a 5 anni è stata rispettivamente del 99.9% vs il 99.7%.

Rimane tuttora da definire se questo approccio offra gli stessi vantaggi nella localizzazione del terzo superiore e nei tumori più avanzati. Analogamente allo studio condotto per gli stadi precoci, lo studio multicentrico randomizzato KLASS-02 condotto in Corea ha valutato la fattibilità della gastroresezione subtotale laparoscopica (LDG) e della linfadenectomia D2 rispetto alla gastroresezione laparotomica (ODG) in pazienti con adenocarcinoma gastrico localmente avanzato (cT2-4a e N0-1). Nello studio sono stati valutati 1050 pazienti (526 nel gruppo LDG e 524 nel gruppo ODG). La morbidità post-operatoria è risultata significativamente inferiore nei pazienti sottoposti a LADG rispetto a quelli operati per via laparotomica (16.6% vs 24.1%,  $P=0.003$ ), come anche l'utilizzo di analgesici nel post-operatorio e le giornate di degenza post-operatorie. Il numero di linfonodi medio asportato è risultato simile tra i due gruppi (LDG = 46.6 vs ODG = 47.4,  $P = 0.451$ ) come anche la mortalità post-operatoria entro i 90 giorni (LDG = 0.4% vs ODG = 0.6%,  $P = 0.682$ ). Anche il rischio di recidiva a 3 anni è risultato sovrapponibile ( LDG 19,7% vs ODG 18,7%,  $p 0,726$ ) (37). Tali risultati erano già stati promossi da un recente studio clinico controllato retrospettivo, multicentrico condotto su 3000 pazienti evidenzia come i risultati a breve termine (morbidità e mortalità postoperatoria) e a lungo termine (sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia) sono sovrapponibili nel gruppo di pazienti sottoposti a LDG ed in quello operati con tecnica aperta (ODG) (38). In particolare, la morbidità della LADG è stata del 12.5% vs 15.1% dei pazienti ODG ( $P=0.184$ ) e la mortalità dello 0.5% vs 0.3% rispettivamente ( $P=1.0$ ), mentre la OS è risultata sovrapponibile tra LADG e ODG per tutti i singoli sottogruppi di pazienti (dallo stadio IB al IIIC) (38). Questi stessi favorevoli risultati a distanza vengono confermati in due recenti meta-analisi (39, 40). Inoltre, da un'analisi (41) dei risultati ottenuti in un singolo centro coreano su

oltre 3000 pazienti operati in laparoscopia nell'arco di 11 anni, si evidenzia come ci sia un progressivo aumento dei casi di tumori a localizzazione prossimale e di AGC sottoposti a chirurgia laparoscopica con complicanze complessive del 16.7% ed un solo caso di mortalità post-operatoria. La sopravvivenza a 5 anni dell'intera casistica risulta essere del 90.2% e varia dal 95.1% per lo stadio IA al 36.7% per lo stadio IIIC.

In un ulteriore trial Orientale, il COACT1001 trial, studio randomizzato multicentrico di fase II, viene analizzata la non-compliance della linfoadenectomia addominale D2 sia mediante approccio open che laparoscopico negli AGC distali. Apparentemente non sembrano esserci differenze statisticamente significative tra approccio open e laparoscopico nella non-compliance linfonodale (47.0% e 43.2% rispettivamente;  $P = 0.648$ ); tuttavia nell'analisi di sottogruppo dei pazienti con stadio clinico III di malattia il tasso di non-compliance nel gruppo laparoscopico è significativamente maggiore rispetto al gruppo laparotomico (52.0% vs 25.0%,  $P = 0.043$ ), e questo avviene proprio nel gruppo di pazienti che maggiormente beneficerebbero di un'adeguata linfoadenectomia (42).

**Limiti:** I risultati degli studi riportati a supporto sia retrospettivi che prospettici (34-42), non sono applicabili alle realtà occidentali in quanto negli studi sono stati arruolati solo pazienti asiatici (indirectness). Per questi motivi al momento l'approccio laparoscopico negli AGC nella pratica clinica in Occidente non è raccomandato.

**Bilancio beneficio/danno:** Nonostante le favorevoli esperienze dei chirurghi Orientali, al momento attuale, non ci sono ancora dati sufficienti per considerare sicuro ed oncologicamente ottimale l'approccio laparoscopico nel trattamento del cancro gastrico avanzato, soprattutto per tumori affioranti alla sierosa. Da questi studi orientali, infatti, KLASS-02 compreso, vengono esclusi tutti i pazienti sottoposti a terapie neoadiuvanti, e vengono inclusi solo pazienti con un coinvolgimento linfonodale clinico confinato alle prime 7 stazioni (cN1) escludendo pazienti che presentano bulky nodes. Affinché la laparoscopia si affermi definitivamente anche nell'AGC è necessario attendere la conclusione di studi multicentrici di fattibilità, tuttora in corso, e di studi randomizzati prospettici, nonché l'acquisizione di specifiche abilità tecniche di chirurghi dedicati. Infatti, l'esperienza dell'operatore influenza i favorevoli risultati della laparoscopia e, nello studio coreano citato in precedenza, la curva media di apprendimento risulta essere di 42 casi (range 4-72) (42).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La resezione gastrica laparoscopica (LDG) può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica in alternativa alla gastroresezione con tecnica aperta (ODG) per l'EGC del terzo inferiore dello stomaco, se effettuata da chirurghi che abbiano una comprovata esperienza con questa metodica. (34-42)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

### 7.1.c Il carcinoma gastrico T4b

**Quesito 8:** *Nei tumori localmente avanzati (T4b) può essere indicato un trattamento neo-adiuvante rispetto alla sola chirurgia?*

Dei 974 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Il 15-20% dei carcinomi gastrici avanzati, al momento della diagnosi, si presenta come una neoplasia che supera la sierosa ed infiltra gli organi contigui (T4b della nuova classificazione TNM). Nel 75% dei casi l'infiltrazione è limitata ad un solo organo, nel 15-20% sono interessati due organi e nel 5-10% sono infiltrati tre o più organi contigui (43-44). Le forme in cui l'infiltrazione è confermata istologicamente (T4b) vanno differenziate da quelle in cui l'infiltrazione è solo un sospetto intra-operatorio e non trova conferma istologica. Complessivamente soltanto nel 30-40% dei casi la sospetta infiltrazione macroscopica viene confermata anche all'esame istologico. Un intervento curativo per le neoplasie localmente avanzate è realizzabile nel 30-50% dei casi per l'elevata incidenza di metastasi linfonodali extraregionali, riscontrabili nel 10-20% dei casi (43-44).

Il principio generale da accettare per una chirurgia allargata è quello di resecare, se tecnicamente possibile, le strutture e gli organi adiacenti alla neoplasia. L'esistenza di un "piano di clivaggio" chirurgico non garantisce l'assenza di infiltrazione di organi circostanti. Per le forme localmente avanzate l'estensione della resezione gastrica (gastrectomia subtotale o gastrectomia totale) è condizionata dalla sede della neoplasia anche se nella maggior parte dei casi le dimensioni della neoplasia rendono necessaria una gastrectomia totale (45-46).

In un'esperienza coreana su 1775 pazienti sottoposti a gastrectomia, 71 di questi presentavano una documentata infiltrazione degli organi adiacenti: 47 pazienti sono stati sottoposti ad una resezione multiorgano mentre 24 a chirurgia non radicale con sola gastrectomia. I pazienti sottoposti a gastrectomia estesa agli organi adiacenti hanno avuto una sopravvivenza superiore rispetto a quelli trattati senza chirurgia radicale (OS 31,5 mesi vs 19,1 mesi, p 0,046) (45). Anche in una successiva analisi osservazionale italiana su 2208 pazienti sottoposti a gastrectomia dal 1995 al 2008, l'estensione della resezione agli organi circostanti si è confermato non essere un fattore prognostico negativo quanto invece una resezione R1 (HR 1,64, C.I. 95% 1.15-2.34, p 0,006 in analisi multivariata) (46).

Rispetto alle neoplasie meno avanzate, in cui le indicazioni alla splenectomia sono controverse, i tumori T4 localizzati al terzo medio e superiore richiedono più frequentemente l'asportazione della milza per la presenza di infiltrazione diretta, per una elevata incidenza di metastasi ai linfonodi dell'ilo splenico e, infine, per il frequente interessamento pancreatico che comporta la necessità di una splenopancreasectomia distale. Nei tumori localmente avanzati, infatti, l'infiltrazione per contiguità della milza e del pancreas è molto più frequente rispetto alle lesioni T3 e T4a e di conseguenza nelle forme T4b sono più estese le indicazioni alla splenopancreasectomia distale. In questi casi è necessaria una accurata esplorazione della regione para-aortica laterale sinistra e, in presenza di linfadenopatie dubbie in questa sede, da alcuni autori viene consigliata la surrenalectomia sinistra (45-46).

Le resezioni del mesocolon, del colon trasverso, dei segmenti sinistri del fegato e del diaframma sono indicate in presenza di infiltrazione per contiguità di questi organi (45-46).

I pazienti con tumore gastrico localmente avanzato sono quindi resecabili con intenti curativi solo in piccola parte. È attualmente accettato che la possibilità di effettuare una resezione R0 rappresenti il fattore prognostico più importante per queste neoplasie. Pertanto, un trattamento preoperatorio neoadiuvante che consenta un "downstaging" della neoplasia costituisce il presupposto fondamentale per aumentarne la resecabilità.

Di recente è stata descritta la potenziale efficacia di trattamenti chemioterapici peri-operatori nell'indurre il "downstaging" della neoplasia gastrica localmente avanzata resecabile con conseguente possibilità di realizzare un maggior numero di interventi R0 e di migliorare la sopravvivenza libera da malattia ed anche la

sopravvivenza globale (47, 48). Questi risultati hanno ridotto, per i tumori T4, le indicazioni ad interventi chirurgici immediati che vanno riservati a pazienti molto selezionati, mentre, nella maggior parte dei casi, un trattamento neo-adiuvante dovrebbe precedere l'eventuale resezione chirurgica. Tuttavia, bisogna sottolineare che in questi studi randomizzati sono stati inclusi pazienti con tumori considerati resecabili e non è indicata la rappresentatività dei pazienti T4b, che è da ritenere verosimilmente bassa, considerato che erano inclusi pazienti dal II al III stadio. Si rimanda comunque al paragrafo 7 per una più dettagliata trattazione della terapia peri-operatoria.

**Limiti:** I dati a nostra disposizione relativi nello specifico ai tumori T4 derivano da esperienze retrospettive, raccolte dati monocentriche e dunque nessuno studio randomizzato. I risultati degli studi randomizzati di chemioterapia perioperatoria non possono essere quindi automaticamente estrapolati allo specifico sottogruppo T4b.

**Bilancio beneficio/danno:** Pur in assenza di studi randomizzati nel setting specifico, i dati relativi al tasso di risposta e al downstaging derivanti dagli studi di trattamento perioperatorio e il noto beneficio derivante dalla radicalità dell'intervento chirurgico (R0) rafforzando l'indicazione ad eseguire un trattamento neoadiuvante nei pazienti con neoplasia T4b.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei tumori localmente avanzati (T4b) un trattamento neo-adiuvante può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla sola chirurgia (47, 48)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

#### 7.1.d Linite plastica

Il quadro clinico di linite gastrica spesso pone lo specialista di fronte a non poche difficoltà diagnostiche e di scelta terapeutica. Il peculiare pattern di crescita tumorale porta spesso il paziente ad essere fortemente sintomatico alla diagnosi con disfagia severa e conseguente malnutrizione tale da compromettere chemioterapia. Di fatto in letteratura ci sono poche evidenze specifiche in materia. Ciò nasce sia da una



problematica classificativa della linite plastica, spesso confusa con il generico istotipo diffuso o con la presenza di cellule ad anello con castone, sia dal fatto che spesso si presenta ad uno stadio così avanzato da precludere la terapia chirurgica radicale (49). Per la corretta stadiazione auspicabile è l'esecuzione della laparoscopia stadiativa ed eventuale posizionamento di digiunostomia a scopo nutrizionale. In attesa di evidenze specifiche in questo sottogruppo di pazienti, la terapia neoadiuvante sarebbe da preferire alla terapia adiuvante. La terapia neoadiuvante può essere di particolare valore nel migliorare il controllo locale e aumentare il tasso di gastrectomie potenzialmente curative (50).

### **7.1.e Malattia metastatica**

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

La chirurgia ad intento palliativo può essere presa in considerazione in presenza di sintomi come il sanguinamento o l'oclusione non trattabili con procedure endoscopiche per cui si debba ricorrere a gastrectomia evitando interventi chirurgici demolitivi o non sulle metastasi. Discusso è il ruolo della gastrectomia ad intento citoriduttivo in paziente asintomatico al fine di prevenire l'insorgenza di sintomi che possano ostacolare le terapie mediche o ridurre la qualità di vita. A tal proposito un recente trial orientale, il "REGATTA" trial, ha comparato la sopravvivenza globale e cancro-correlata in pazienti sottoposti a chirurgia resettiva sul solo primitivo gastrico e chemioterapia vs pazienti trattati con la sola chemioterapia (51). Tale studio retrospettivo non ha evidenziato differenze di sopravvivenza tra i due gruppi. Analizzando più attentamente questo studio emerge però come non vi sia stata un'analisi per tipo di metastasi, anche perché la stragrande maggioranza dei pazienti arruolati presentava metastasi peritoneali. Per quanto attiene alla sede di malattia e quindi al tipo di intervento chirurgico, una analisi di sottogruppo, sembrerebbe suggerire un vantaggio nel trattamento chirurgico e medico associato nei pazienti con localizzazione di malattia nello stomaco distale per cui la chirurgia citoriduttiva consisterebbe in una gastrectomia subtotale (51).

La chirurgia ad intento radicale (R0) può essere presa in considerazione in pazienti con cancro gastrico metastatico. Tuttavia, è necessario individuare i casi in cui la chirurgia sia tecnicamente fattibile e

biologicamente vantaggiosa. A tale proposito, il gruppo giapponese di Yoshida ha identificato 4 categorie di adenocarcinoma gastrico metastatico (52):

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

Dati importanti a supporto di questa indicazione sono disponibili soprattutto per i casi con metastasi ai linfonodi para-aortici nelle stazioni **16 a2 e 16 b1** (3). In una recente casistica giapponese, in casi in cui le metastasi ai linfonodi paraortici venivano identificate alla stadiazione clinica, in assenza di malattia linfonodale estesa (“bulky”) nel territorio della D2, la sopravvivenza raggiungeva il 64% dopo chemioterapia preoperatoria e chirurgia R0 su primitivo e linfonodi para-aortici (53).

Per quanto attiene alla indicazione chirurgica in caso di metastasi epatica, diversi studi hanno inoltre dimostrato un vantaggio nella resezione chirurgica rispetto alla sola chemioterapia in casi di singola ripetizione epatica sincrona, che non richieda un’epatectomia maggiore e che risulti stabile o in risposta dopo chemioterapia preoperatoria. Una recente metanalisi inoltre ha confermato inoltre una sopravvivenza a 5 anni del 27% in pazienti con 1 o più metastasi epatiche con una mediana di 21 mesi (9-53.3 mesi), migliore in pazienti con singola metastasi se considerati separatamente (54).

2. La seconda categoria invece considera, in assenza di coinvolgimento peritoneale, la presenza di più di 2 lesioni epatiche oppure una lesione epatica singola di dimensioni > 5 cm o lesione vicina alla vena porta, oppure linfonodi paraortici delle stazioni 16a1 and 16b2 o linfonodi a distanza (mediastinici, sovraclaveari o ascellari).

3. La terza categoria comprende tutti i casi con carcinosi peritoneale senza metastasi in altre sedi.

4. La quarta categoria include i casi con carcinosi peritoneale e contemporaneo coinvolgimento di altre sedi metastatiche.

I casi appartenenti alle categorie 2-4 sono considerati tecnicamente e/o oncologicamente non resecabili. L’eventuale chirurgia ad intento radicale (R0) sia sul primitivo che sulle sedi metastatiche è ipotizzabile solo

in casi strettamente selezionati in cui vi sia stata una risposta eccezionale alla chemioterapia. In tali casi la chirurgia ad intento radicale prende il nome di “conversion surgery”.

La presenza di carcinomatosi peritoneale (peritoneal carcinomatosis, PC) sincrona o metacrona è un evento molto frequente nel carcinoma gastrico avanzato (T3 e T4), soprattutto nelle forme di tipo diffuso. La chirurgia resettiva tradizionale non consente di trattare adeguatamente la PC e, con la chemioterapia sistemica, si ottengono nel complesso risultati insoddisfacenti (55).

A partire dagli anni '90 sono state sviluppate alcune metodiche per il trattamento della PC con l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore e di eradicare gli impianti microscopici di cellule sul peritoneo. La chirurgia citoriduttiva e la chemioterapia ipertermica intraperitoneale (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) rappresentano le metodiche proposte per il trattamento delle carcinosi peritoneale. I vantaggi teorici della chemioterapia intraperitoneale sono rappresentati dalla possibilità di somministrare elevate quantità di chemioterapico all'interno della cavità addominale riducendo la tossicità sistemica del farmaco, mentre con l'ipertermia è possibile migliorare la chemiosensibilità delle cellule neoplastiche e facilitare la penetrazione in profondità dei farmaci citotossici nei tessuti che di per sé è limitata (56-58).

In pazienti portatori di carcinoma gastrico la HIPEC viene proposta con le seguenti finalità: 1) in presenza di PC per ridurre al minimo la malattia residua dopo citoriduzione; 2) in assenza di PC come possibile terapia adiuvante nei carcinomi gastrici infiltranti la sierosa (T4a e T4b). Tuttavia, l'efficacia della HIPEC in associazione con la citoriduzione non è stata confermata per la PC da carcinoma gastrico e gli studi multicentrici condotti su un numero limitato di pazienti hanno fornito risultati contrastanti (58). La validità della HIPEC nel trattamento del carcinoma gastrico deve essere confermata in trial clinici condotti su un numero più elevato di pazienti. Pertanto, questo trattamento va considerato tuttora sperimentale e può essere proposto solo nell'ambito di studi clinici.

Per una trattazione più approfondita dei tumori di questa sede si rimanda alle linee guida AIOM dedicata ai tumori primitivi e secondari del peritoneo.

## 7.2 Il carcinoma gastrico nell'anziano

### **Quesito 9:** *La resezione chirurgica radicale può essere considerata il trattamento appropriato anche nel paziente anziano?*

Dei 518 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

L'estensione e la radicalità del trattamento chirurgico nell'anziano sono argomenti di notevole attualità alla luce dell'invecchiamento della popolazione e del fatto che l'età di insorgenza del tumore dello stomaco, nei Paesi Occidentali, è in progressivo aumento.

In un recente studio retrospettivo (59) condotto in Corea sono stati valutati gli aspetti specifici del tumore gastrico nell'anziano ed il tipo di trattamento chirurgico da proporre in rapporto all'età. La casistica dello studio comprende 1107 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in rapporto all'età: giovani (676 casi <65anni), intermedi (332 casi 65-74 anni) ed anziani (99 casi  $\geq 75$  anni). I pazienti  $\geq 75$  anni, rispetto agli intermedi ed ai giovani, sono più frequentemente sintomatici (73.2% vs 58.9% vs 54.2%;  $P < 0.001$ ), hanno forme più avanzate (57,6%, vs 47% vs 42%,  $P = 0.014$ ), una più elevata percentuale di metastasi linfonodali (51.5% vs 38.9% vs 37.6%,  $P = 0.029$ ) e presentano un maggior numero di tumori sincroni (17.2% vs 10.2% vs 7.5%;  $P = 0.006$ ). Le complicanze chirurgiche sono risultate simili tra i tre gruppi di pazienti (8.1% vs 5.1% vs 5.3%;  $P = 0.497$ ) e i pazienti con importanti co-morbidità non vanno incontro ad una maggiore incidenza di complicanze chirurgiche rispetto al gruppo di pazienti che non presentano co-morbidità (7.5% vs 7.3%;  $P = 0.947$ ).

Lo studio dimostra quindi che l'età dei pazienti non deve condizionare la scelta di un intervento radicale, mentre le indicazioni all'estensione dell'intervento devono tener conto della maggiore percentuale di tumori più avanzati e di una maggiore incidenza di seconda neoplasia nella popolazione anziana.

Un'ulteriore esperienza italiana (60) riporta risultati simili sulle indicazioni e le complicanze evidenziando altresì che l'età dei pazienti non condiziona la sopravvivenza a lungo termine, anche se la speranza di vita dei pazienti anziani è più breve.

**Limiti:** Il limite dello studio coreano è rappresentato dalla natura retrospettiva dello studio e dalla possibilità che i risultati possano non essere integralmente trasferibili nella popolazione occidentale (indirectness). I limiti

dello studio italiano sono legati alla natura retrospettiva dello studio che ha inficiato la scelta del trattamento chirurgico del paziente.

**Bilancio beneficio/danno:** Pertanto, anche nei pazienti anziani, la radicalità dell'intervento chirurgico è il primo obiettivo da raggiungere ai fini del miglioramento della sopravvivenza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moito Bassa	Nei pazienti anziani con cancro gastrico la resezione chirurgica radicale può essere presa in considerazione come prima opzione. (59, 60)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

**Quesito10:** *Nei pazienti anziani affetti da carcinoma dello stomaco è raccomandabile in termini di sicurezza l'intervento di gastrectomia per via laparoscopica rispetto alla gastrectomia per via laparotomica?*

Dei 518 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Nello studio di Pan et al. (61), gli Autori hanno condotto una metanalisi su 11 studi osservazionali per valutare la fattibilità e la sicurezza della gastrectomia per via laparoscopica (GL) in pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico rispetto alla gastrectomia convenzionale "open" (GO). Su un totale di 3275 pazienti arruolati in Giappone e Corea, 796 pazienti erano nel gruppo anziano e 2479 in quello non anziano. Sono stati definiti anziani i pazienti di >70 anni in 5 studi, >65 anni in uno studio e >75 anni in 5 studi. Rispetto alla popolazione più giovane, quella anziana ha riportato una minor durata dell'intervento (Weighted Mean Difference, WMD, -10.46; 95% IC, da -17.06 a -3.86; p = 0.002). Non c'è stata differenza nella perdita di sangue tra il gruppo anziano e più giovane (WMD: -6.05; 95% IC, da -42.18 a -30.07; p = 0.74). Rispetto alla popolazione più giovane, il gruppo di pazienti anziani ha riportato un maggior numero di complicanze post-operatorie non correlate all'intervento (OR 1.98; 95% IC, 1.24-3.15; P=.004), un minor numero di linfonodi esaminati (WMD -2.34; 95% IC, da -3.77 a -0.92; p = 0.001), una maggior durata dell'intervento (WMD 1.06; 95% IC, 0.07-2.05; p = 0.04) ed maggior rischio di complicanze post-operatorie (OR 1.34; 95% IC, 1.08-1.67; p =

0.009), anche se le complicanze chirurgiche non sono risultate differenti tra i due gruppi (OR 1.20; 95% IC, 0.94–1.53;  $p = 0.14$ ).

Wang et al. (62) hanno condotto una meta-analisi su 7 studi che hanno arruolato pazienti anziani con carcinoma gastrico con l'obiettivo di valutare i potenziali benefici e la sicurezza della GL rispetto alla GO. I 7 studi, 3 giapponesi e 4 cinesi, comprendono un totale di 845 pazienti: 422 nel gruppo GL e 423 nel gruppo GO. Sono stati considerati anziani i pazienti >65 anni in 2 studi, >70 anni in 4 studi e >75 anni in uno studio. Rispetto alla GO, i pazienti anziani sottoposti a GL hanno riportato una minore perdita di sangue intraoperatoria (WMD -127.47; 95 % IC, da -202.79 a -52.16;  $p < 0.01$ ), hanno impiegato 2 giorni in meno a riprendere la deambulazione (WMD -2.07; 95 % IC, da -2.84 a -1.30;  $p < 0.01$ ), come anche sono risultati ridotti i tempi per la ripresa dell'alimentazione (WMD -0.94; 95 % IC, da -1.11 a -0.77;  $p < 0.01$ ), la durata dell'ospedalizzazione (WMD -5.26; 95 % IC, da -7.58 a -2.93;  $p < 0.01$ ) ed il tasso di complicanze post-chirurgiche (OR 0.39; 95 % IC, 0.28-0.55;  $p < 0.01$ ). Al contrario la durata dell'intervento è risultata significativamente superiore nei pazienti trattati con GL (WMD 15.73; 95 % IC, da 6.23 a 25.23;  $p < 0.01$ ) rispetto a quella dei pazienti trattati con GO, mentre il numero di linfonodi esaminati non è risultato differente tra le due metodiche (WMD 1.00; 95 % IC, da -0.24 a 2.24;  $p = 0.11$ ).

**Limiti:** Il limite principale di entrambe le metanalisi è quello di essere basate su analisi retrospettive con problemi legati sia alla selezione dei pazienti, vedi anche la differente età di cut-off nella definizione della popolazione anziana, che alle tecniche chirurgiche. Tutti i pazienti considerati nei diversi studi delle metanalisi sono stati arruolati nei paesi asiatici (indirectness).

**Bilancio Beneficio/danno:** In entrambe le metanalisi i pazienti anziani, più fragili e con maggior rischio di complicazioni perioperatorie, hanno avuto risultati di outcome chirurgico e clinico sovrapponibili ai pazienti “non elderly” se trattati con approccio laparoscopico. Nel confronto tra approccio laparoscopico e approccio “open” anche nei pazienti “elderly” si è osservato un miglior recupero post-operatorio per cui un approccio mininvasivo potrebbe essere preferibile in questo setting.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico l'intervento di gastrectomia per via laparoscopica può essere preso in considerazione come opzione terapeutica in alternativa alla gastrectomia convenzionale (61, 62)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

### 7.3 Trattamento chirurgico del cancro della giunzione gastro-esofagea

L'inquadramento clinico-patologico degli adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea è tuttora ampiamente dibattuto. Alcuni autori ritengono che i carcinomi della giunzione gastro-esofagea vadano inquadrati e trattati come tumori esofagei (64, 65). Altri autori li considerano, in quanto adenocarcinomi, più simili ai tumori dello stomaco (66), altri infine ritengono che gli adenocarcinomi del cardias, per la loro variabilità nelle manifestazioni cliniche e per la loro evoluzione, vadano considerati una entità clinica autonoma (67).

Per cercare di far chiarezza sulla sede di origine di questa neoplasia, Siewert e coll. nel 1987 hanno proposto una classificazione anatomo-topografica che considera appartenenti alle neoplasie del cardias gli adenocarcinomi la cui parte centrale risulta localizzata entro 5 cm prossimalmente o distalmente rispetto al cardias anatomico (68). Questa classificazione è strettamente morfologica e viene ottenuta sulla base dei risultati dello studio radiologico, endoscopico ed anatomo-patologico del pezzo operatorio (69,70). Essa individua tre distinte entità di tumori della giunzione gastro-esofagea: il tipo I in cui il centro della neoplasia si colloca tra 1 e 5 cm prossimalmente al cardias (adenocarcinoma dell'esofago distale), il tipo II in cui il centro del tumore è localizzato tra 1 cm prossimalmente e 2 cm distalmente rispetto al cardias (carcinoma vero del cardias) ed il tipo III in cui il centro si localizza tra 2 e 5 cm distalmente rispetto al cardias (carcinoma gastrico sottocardiale).

La classificazione di Siewert viene tuttora considerata fondamentale per standardizzare la diagnosi ed il trattamento del tumore della giunzione gastro-esofagea e da molti autori viene considerata prognosticamente

migliore rispetto al TNM (71).

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

#### **7.4.a Chirurgia dei tumori tipo III di Siewert**

È comunemente accettato che queste neoplasie vadano trattate allo stesso modo dei tumori dello stomaco (72,73). Quindi l'intervento di scelta è rappresentato dalla gastrectomia totale con esofago-digiuno-anastomosi su ansa alla Roux. Per realizzare una resezione R0, l'intervento dovrebbe interessare un tratto di esofago di almeno 5 cm al di sopra della estensione macroscopica del tumore e l'esame istologico estemporaneo della trancia di resezione va effettuato routinariamente. Al fine di ottenere una trancia di resezione sicura può essere necessario eseguire una resezione esofago-gastrica transiatale secondo la tecnica di Pinotti (74, 75). Questa consiste nella sezione sulla linea mediana del centro tendineo del diaframma, nella legatura e sezione dei vasi frenici inferiori di sn con esposizione e trazione anteriore del pericardio. Se, nonostante la resezione transiatale, la trancia di resezione risulta infiltrata, è necessario un approccio toracotomico.

La linfadenectomia raccomandata è la dissezione linfonodale D2 che viene associata all'asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore (72, 76-78). Il ruolo della linfadenectomia estesa ai linfonodi para-aortici per questo tipo di neoplasia rimane controverso. Va tuttavia ricordato che l'incidenza di metastasi in questa sede raggiunge percentuali del 15-20% (79, 80). Si potrebbe quindi ipotizzare che una linfadenectomia para-aortica profilattica per i tumori Siewert III possa essere indicata in casi selezionati e dare risultati favorevoli sulla sopravvivenza dei pazienti: in uno studio giapponese recentemente pubblicato la linfadenectomia para-aortica viene utilizzata di routine nei pazienti con tumori del cardias di tipo III (81).

Al pari di quanto detto per le neoplasie dello stomaco, anche per i tumori di tipo III della giunzione gastro-esofagea la spleno-pancreasectomia distale va riservata solo ai casi di infiltrazione per contiguità della milza o del pancreas.



#### 7.4.b Chirurgia dei tumori tipo II di Siewert

**Quesito 11:** *Nei carcinomi di tipo II secondo Siewert è raccomandabile la gastrectomia totale trans-iatatale con asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore e linfadenectomia D2 addominale come intervento chirurgico di elezione?*

Dei 486 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 8 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Per i tumori di tipo II di Siewert, non esiste tuttora una standardizzazione dell'intervento chirurgico.

Molti chirurghi ritengono che per ottenere una completa radicalità oncologica sia in termini di estensione della resezione esofago-gastrica che in termini di adeguatezza della linfadenectomia, non sia sufficiente il solo approccio addominale ma vada utilizzato un approccio transtoracico (82-83). In questo caso il tipo di intervento più frequentemente utilizzato è la resezione esofago-gastrica mediante laparotomia e toracotomia destra (intervento di Ivor Lewis). Per quanto riguarda la parte addominale, esso prevede la tubulizzazione dello stomaco con resezione meccanica della piccola curva gastrica e del fondo dello stomaco ed asportazione di tutta la giunzione gastro-esofagea. L'accesso toracico viene realizzato con una toracotomia postero-laterale destra e consiste nella resezione dell'esofago indicativamente all'altezza della vena azygos in modo da ottenere una trancia di sezione libera da malattia (si raccomanda il controllo istologico al congelatore della trancia di resezione). Si completa poi l'intervento con la trasposizione del tubulo gastrico in torace e con una esofago-gastro-anastomosi. Le più frequenti varianti all'intervento di Ivor Lewis, mantenendo sempre l'approccio toraco-addominale, sono rappresentate dalla gastrectomia totale in alternativa alla tubulizzazione gastrica nei casi di infiltrazione gastrica estesa (si confeziona in questo caso una esofago-digiuno-anastomosi intratoracica) e dalla toracotomia sn sempre con confezionamento di una esofago-gastroplastica.

Nei paesi occidentali l'approccio transtoracico per l'adenocarcinoma del cardias di tipo II viene spesso privilegiato rispetto all'intervento per via addominale (82, 84, 85) anche se i risultati degli studi clinici non evidenziano reali vantaggi di un via di accesso rispetto all'altra. In uno studio clinico controllato olandese i vantaggi in termini di sopravvivenza dell'intervento transtoracico rispetto a quello addominale per i tumori di tipo II sono inferiori al 4% a fronte di una più elevata morbilità perioperatoria (86, 87). Un altro studio

randomizzato condotto in Giappone confrontando la toracotomia sn versus la resezione transiatale per tumori del cardias di tipo II e III non ha dimostrato nessun vantaggio in termini di sopravvivenza e una morbidità significativamente più elevata per l'approccio transtoracico e questi stessi risultati sono stati confermati dopo 10 anni di follow-up, evidenziando inoltre che i tumori Siewert II in oriente hanno una biologia più simile ai tumori dello distale in relazione alla diversa epidemiologia ed esposizione a fattori di rischio e questo limiterebbe l'applicabilità dei risultati di tali studi nel mondo occidentale. (81).

In uno studio condotto negli Stati Uniti sul database dell'America College of Surgeons in cui vengono analizzati i risultati delle esofagectomie e delle gastrectomie in 3815 pazienti con tumori del cardias (Siewert II), la scelta di privilegiare l'approccio addominale rispetto a quello toraco-addominale dipende da chi tra i chirurghi toracici ed i chirurghi addominali vede per primo il paziente e non dall'effettivo vantaggio di una via di accesso rispetto all'altra (88). La mortalità e la morbidità dei due approcci è risultata essere sovrapponibile (mortalità 3.7% vs 2.4% e morbidità 33.2% vs 35.0%,  $p=0.260$ , nei pazienti sottoposti a gastrectomia ed in quelli sottoposti a esofagectomia), mentre la sopravvivenza media è risultata migliore per le esofagectomie (26.0 vs 21.0 mesi,  $p=0.025$ ). In realtà i vantaggi delle esofagectomie transtoraciche in questo gruppo di pazienti sono ricollegabili ad una maggiore utilizzazione delle terapie multimodali, inclusa la radioterapia. Infatti, l'analisi multivariata individua, come fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza, la biologia del tumore (in particolare la positività linfonodale) ed i trattamenti multimodali, ma non il tipo di approccio chirurgico (88).

**Limiti:** Gli studi portati in esame sono influenzati da una non diretta trasferibilità dei risultati legata alla selezione dei pazienti (presenti sia Siewert I che Siewert II) e alle diverse equipe chirurgiche (chirurgia toracica vs chirurgia addominale) che nei singoli centri hanno in carico i pazienti con neoplasia della giunzione gastro-esofagea.

**Bilancio beneficio/danno:** L'analisi degli studi ha evidenziato come non ci sia ancora un approccio chirurgico standard per gli adenocarcinomi del cardias Siewert II. Tuttavia, in considerazione di una morbidità e mortalità sovrapponibili tra gastrectomia totale ed esofagectomia secondo Ivor-Lewis e della necessità di raggiungere la radicalità chirurgica sia in termini di negatività dei margini longitudinali, del margine circonfenziale che di

adeguatezza della linfadenectomia, è possibile selezionare tra questi due tipi di interventi quello più adeguato in relazione alle caratteristiche del tumore (entità di invasione esofagea, estensione delle linfadenopatie) e del paziente.(71, 73).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei carcinomi di tipo II secondo Siewert la gastrectomia totale trans-istomica con asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore e linfadenectomia D2 addominale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (81-88)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

#### 7.4.c Chirurgia dei tumori tipo I di Siewert

Gli aspetti biologici e la modalità di diffusione di questo tipo di tumore cardiale lo rendono molto simile ai carcinomi epidermoidi dell'esofago e di conseguenza anche il tipo di approccio chirurgico è paragonabile a quello che viene proposto per i tumori esofagei. Pertanto, per una trattazione più approfondita dei tumori di questa sede si rimanda alle linee guida dedicate ai tumori dell'esofago.

## 8. Trattamento della malattia localizzata

### 8.1 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma della giunzione gastroesofagea

Dal punto di vista topografico la giunzione gastroesofagea viene suddivisa in tre segmenti secondo la classificazione di Siewert con caratteristiche istopatologiche e biologiche differenti che rendono il tipo III più affine al cancro gastrico e il tipo I e II più affini al cancro esofageo. Ciononostante, spesso queste differenze non sempre vengono considerate negli studi clinici, i quali possono persino comprendere tumori del terzo inferiore dell'esofago. Ciò contribuisce all'eterogeneità dei dati nelle revisioni sistematiche e nelle metanalisi e alla limitata generalizzabilità dei risultati. In letteratura esistono evidenze a favore di un approccio chemioterapico perioperatorio (in particolare negli adenocarcinomi di tipo Siewert II e III) così come a favore dell'aggiunta di un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante (in particolare negli adenocarcinomi di tipo Siewert I e II) rispetto alla sola chirurgia ma non esistono studi prospettici, revisioni o meta-analisi che rispondano direttamente al dilemma su quale dei due approcci sia da preferirsi nelle neoplasie della giunzione gastroesofagea. Uno studio retrospettivo monoistituzionale su 500 pazienti sottoposti a gastrectomia ha analizzato i tassi di morbilità e mortalità post-operatoria in pazienti che avevano ricevuto RTCT preoperatoria, CT perioperatoria o solo chirurgia. I tassi di complicanze e mortalità post-operatoria sono stati statisticamente non diversi nei tre gruppi (1).

**QUESITO 12 GRADE:** *Dovrebbe la radiochemioterapia preoperatoria vs chemioterapia perioperatoria essere utilizzata per pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert I-II con interessamento linfonodale o cT3, resecabile?*

**RACCOMANDAZIONE:** **In pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert I-II con interessamento linfonodale o cT3, resecabile la radiochemioterapia può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla chemioterapia perioperatoria**

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

Per rispondere alla domanda posta nel quesito, dalla revisione sistematica eseguita è stato selezionato un solo studio (2), retrospettivo che ha confrontato 303 pazienti con adenocarcinoma dell'esofago (73%) e della giunzione gastro-esofagea (27%) trattati con radiochemioterapia neoadiuvante secondo regime CROSS o chemioterapia perioperatoria con epirubicina, cisplatino e capecitabina. Nello studio di Andereg et al non si fa menzione della localizzazione Siewert della patologia gastro-esofagea. A parità di tasso di chirurgia R0 (93% vs 91,6%) e sopravvivenza globale mediana (41 mesi vs 37 mesi) il trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante ha ricevuto una miglior compliance (92% di completamento vs 43,8% nel braccio perioperatorio). Inoltre, mentre la chemioradioterapia preoperatoria è risultata associata ad un più alto tasso di esofagite di

grado 3 e 4 ( $p = 0.000$ ), la chemioterapia perioperatoria ha determinato un incremento di eventi tromboembolici di grado 3 e 4 ( $p = 0.000$ ), neutropenia febbrile ( $p = 0,038$ ), nausea ( $p = 0,001$ ), vomito ( $p = 0,001$ ), diarrea ( $p = 0,001$ ), sindrome mano-piede ( $p = 0,005$ ), mucosite ( $p = 0,005$ ), complicanze cardiache ( $p = 0,002$ ) e squilibri elettrici. E' da sottolinearsi infine che due pazienti nel gruppo chemioterapia perioperatoria sono deceduti durante il trattamento neoadiuvante a causa di neutropenia febbrile.

Pur con i limiti già segnalati, il beneficio maggiore dall'inclusione di un trattamento chemioradioterapico preoperatorio rispetto alla sola chemioterapia preoperatoria sembra esserci nei pazienti con neoplasia della giunzione gastro-esofagea di tipo Siewert I e II. Per quello che riguarda il dibattito tra la scelta di un trattamento chemioterapico perioperatorio e un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante in questo setting siamo in attesa delle risposte dei trial clinici randomizzati in corso e, al momento, la decisione può dipendere dai diversi profili di tossicità, età e condizioni generali dei pazienti. Si rimane dunque in attesa degli esiti degli studi Neo-AEGIS e ESOPEC che stanno arruolando pazienti con adenocarcinoma dell'esofago/giunzione gastro-esofagea a trattamento perioperatorio secondo ECF (Neo-AGIS) o FLOT (ESOPEC) o a trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante secondo schema CROSS.

**Qualità globale dell'evidenza:** Abbassata per rischio di bias, indirectness ed imprecisione

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

**QUESITO 13 GRADE: Dovrebbe la chemioterapia perioperatoria vs radiochemioterapia preoperatoria essere utilizzata per pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert III con interessamento linfonodale o cT3, resecabile?**

**RACCOMANDAZIONE: In pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert III con interessamento linfonodale o cT3, resecabile la chemioterapia perioperatoria può essere presa in considerazione come prima intenzione rispetto alla radio-chemioterapia preoperatoria**

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

Per rispondere alla domanda posta nel quesito, dalla revisione è stato selezionato un solo studio, retrospettivo che ha confrontato 303 pazienti con adenocarcinoma dell'esofago (73%) e della giunzione gastro-esofagea (27%) trattati con radiochemioterapia neoadiuvante secondo regime CROSS o chemioterapia perioperatoria con epirubicina, cisplatino e capecitabina.

Nello studio di Anderegge et al (1) non si fa menzione della localizzazione Siewert della patologia gastro-esofagea ma riguardando la popolazione in studio 1 solo paziente è stato sottoposto a gastrectomia totale con distale esofagectomia che rappresenta l'intervento elettivo per i pazienti con neoplasia Siewert III.

per cui si può dedurre che fossero solo Siewert I e II.

I dati a nostra disposizione in questo setting riguardano 143 pazienti del trial francese FNCLCC / FFCD 9703(3) e 115 pazienti arruolati nello studio FLOT4 (4) con diagnosi di neoplasia della giunzione gastro-esofagea Siewert II-III ove si è confermato il beneficio della chemioterapia perioperatoria rispetto al gruppo di controllo (che questo fosse la sola chirurgia o la chemioterapia con regime ECX). Nello studio CROSS(5), al contrario, l'arruolamento si è limitato ai pazienti con Siewert I-II, motivo per cui l'efficacia di un trattamento radiochemioterapico non è stata documentata nel trial.

Anche in questo setting rimaniamo in attesa degli esiti degli studi randomizzati Neo-AGIS e ESOPEC prima citati per definire in maniera adeguata il miglior approccio terapeutico.

<b>Qualità globale dell'evidenza:</b> MOLTO BASSA per rischio di bias, indirectness ed imprecisione
---

<b>Qualità globale delle prove:</b> MOLTO BASSA
---

<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>
---

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

## 8.2 Terapia neoadiuvante e perioperatoria nel carcinoma gastrico

**Quesito 14:** *Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile la chemioterapia peri-operatoria rispetto alla sola chirurgia?*

Dei 1147 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La revisione sistematica Cochrane del 2013 (6), ha incluso 14 studi randomizzati con 2422 pazienti affetti da carcinoma gastrico, della giunzione gastroesofagea e dell'esofago distale. L'obiettivo primario era di valutare l'effetto della chemioterapia peri-operatoria con l'aggiunta o meno di radioterapia preoperatoria sulla sopravvivenza. La chemioterapia peri-operatoria, indipendentemente dall'aggiunta della radioterapia, era associata ad un prolungamento significativo della sopravvivenza (HR 0.81, 95% CI 0.73-0.89). In riferimento all'analisi per sottogruppi e limitandosi solo al carcinoma gastrico (828 pazienti), si è ottenuto un HR di 0.94 (95% CI 0.82-1.06) a differenza dell'HR di 0.69 (95% CI 0.54-0.87) dei carcinomi della giunzione gastroesofagea. Il vantaggio globale nell'intera popolazione si è tradotto in una riduzione del rischio relativo del 19% e del rischio assoluto del 9% di morte. Tutti gli studi che hanno valutato l'effetto della CT perioperatoria verso solo chirurgia includevano sia tumori gastrici che della giunzione gastroesofagea in percentuali variabili (80%-38% carcinomi gastrici). Nello studio MAGIC, 503 pazienti sono stati randomizzati a ricevere la sola chirurgia o CT perioperatoria con tre cicli di ECF (epirubicina, CDDP e 5-FU). Lo studio ha dimostrato un vantaggio in OS a 5 anni in termini assoluti del 13% con l'utilizzo della CT perioperatoria rispetto ai solo chirurgia con una riduzione del rischio di mortalità del 25% (7). Lo studio ACCORD 07/FFCD del gruppo francese ha ottenuto risultati simili con beneficio in termini di sopravvivenza del 38% in pazienti trattati con CT perioperatoria rispetto al 24% dei pazienti trattati con sola chirurgia. Il trattamento chemioterapico prevedeva la somministrazione di CDDP +FU (3).

Recentemente è stata pubblicato uno studio (8) che ha valutato 897 pazienti con adenocarcinomi dell'esofago e della giunzione gastroesofagea, randomizzati a ricevere un trattamento a tre farmaci (ECFx 4 cicli in preoperatoria e 3 cicli postoperatoria) verso 2 farmaci (CDDP+5-FUx 2 cicli in preoperatoria e 2 cicli in postoperatoria). Il trattamento a tre farmaci e più prolungato ha evidenziato un miglioramento del tasso di risposte patologiche in assenza di un beneficio in termini di sopravvivenza. In relazione a questo studio in questo setting di pazienti un trattamento a due farmaci è da considerarsi standard.

Il ruolo di alcuni fattori predittivi in grado di selezionare e, quindi guidare la strategia terapeutica nella malattia localizzata e resecabile, è ad oggi oggetto di interesse. Merita menzione a tale riguardo la valutazione dell'instabilità microsatelliti (MSI). Tale fattore è associato negli stadi II del colon ad una migliore prognosi e scarso beneficio della terapia adiuvante con fluoropirimidine. Risultati simili sono stati ottenuti da analisi traslazionali post-hoc di due importanti studi di chemioterapia perioperatoria (9) e terapia adiuvante (10). I pazienti affetti da carcinoma gastrico MSI-H non sembrano ricevere alcun vantaggio né dalla chemioterapia adiuvante né dalla terapia perioperatoria, avendo comunque una prognosi favorevole rispetto ai pazienti con carcinoma gastrico MSI-low/stable. La bassa prevalenza (7-8%) di questi tumori porta però, ad un limitato potere statistico di questi risultati. Pertanto, è stata condotta una metanalisi di dati individuali in cui sono stati analizzati i pazienti inclusi in quattro studi di terapia adiuvante e perioperatoria: MAGIC, CLASSIC, ITACA-S e ARTIST. Su 1556 pazienti arruolati nei 4 trials, 121 sono risultati MSI ed hanno avuto una miglior disease free survival a 5 anni (71,8 % vs 52,3%) ed una miglior sopravvivenza a 5 anni (77,5% vs 59,3%). I pazienti con MSI-H inoltre non hanno beneficiato dal trattamento chemioterapico (MSI-H vs MSI-low/stable 5 anni DFS 70% vs 77%, 5 anni OS 75% vs 83%). (11)

**Limiti:** Gli studi a nostra disposizione e la successiva metanalisi definiscono l'utilità di un trattamento chemioterapico perioperatorio come prima scelta nei pazienti con neoplasia gastrica resecabile dallo stadio IIA, non abbiamo al momento indicazioni sul beneficio di un eventuale trattamento perioperatorio nei pazienti in stadio I (in particolare T2N0). Limiti riconosciuti della metanalisi sono l'impossibilità di avere di tutti gli studi i dati su base individuale (*individual patient data*) limitando dunque la numerosità campionaria. Inoltre non tutti gli studi inclusi nella metanalisi riportavano il dato relativo agli endpoint secondari.

Tutti i lavori riguardanti l’impatto prognostico e predittivo di MSI sono analisi post-hoc sugli studi in oggetto.

**Bilancio beneficio/danno:** Dall’analisi degli studi analizzati di confronto tra chemioterapia e chirurgia si ritiene che tutti i pazienti con neoplasia gastrica reseccabile a partire dallo stadio IIA debbano essere presi in considerazione per un trattamento chemioterapico perioperatorio. Al momento il ruolo dell’instabilità microsatellitare in questo setting rimane oggetto di studio in trial prospettici

Qualità globale dell’evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La chemioterapia peri-operatoria dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nel trattamento del carcinoma gastrico uT3/N+ (3, 6-8)	Forte a favore
<b>COI: Dr.ssa Di Bartolomeo astenuta dalla votazione della raccomandazione</b>		

**Quesito 15 GRADE: Nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico perioperatorio, dovrebbe essere utilizzato un regime contenente docetaxel vs un regime non taxane-based?**

**RACCOMANDAZIONE: Un regime contenente docetaxel dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico perioperatorio vs un regime non taxane-based**

Forza della raccomandazione: **FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

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

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

Per quanto concerne il tasso di risposte patologiche, FLOT è stato associato ad un maggior tasso di lesioni in stadio ypT1 (25% vs 15%; P=0.0008) e ad un maggior tasso di lesioni in stadio ypN0 (49% vs 41%; P=0.025).



Nel braccio sperimentale sono state inoltre registrate un maggior numero di resezioni R0 (85% vs 78%;  $P=0.0162$ ).

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

È opportuno attendere un maggior numero di eventi per l'endpoint primario per avere una stima più corretta dell'impatto del trattamento con FLOT: al momento della pubblicazione, si erano registrati il 56% dei decessi nel braccio di controllo e il 47% nel braccio sperimentale. Tuttavia, la coerenza dei risultati del braccio di controllo dello studio FLOT4 con i precedenti studi MAGIC e FNCLCC-FFCD dimostra che uno schema a tre farmaci con docetaxel è la scelta preferibile per i pazienti con malattia localmente avanzata in buone condizioni generali. Tale conclusione è anche supportata anche da una recente network meta-analisi che ha confrontato l'efficacia dei diversi regimi disponibili per il trattamento del carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (chirurgia, CT adiuvante o neoadiuvante, CT perioperatoria) (15). In termini di OS, la CT perioperatoria con taxani è risultata la strategia terapeutica più efficace rispetto alla sola chirurgia ( $HR=0.58$ ,  $95\%CrI=0.38-0.91$ ): a tale proposito, si deve considerare che in larga parte i dati a sostegno della CT perioperatoria con taxani erano estrapolati dallo studio FLOT4. La CT perioperatoria con taxani è risultata superiore alla CT adiuvante ( $HR=0.62$ ,  $95\%CrI=0.42-0.93$ ) e si associa a un beneficio clinicamente rilevante (sebbene non statisticamente significativo) rispetto alla CT neoadiuvante ( $HR=0.59$ ,  $95\%CrI=0.36-1.02$ ). Rispetto alla CT perioperatoria con taxani, l'aggiunta di un trattamento adiuvante RTCT ( $HR=1.00$ ,  $95\%CrI=0.62-1.54$ ) non si traduce in un vantaggio in OS. In questa meta-analisi, nessun vantaggio significativo rispetto alla sola chirurgia è stato riportato per la CT neoadiuvante ( $HR=1.00$ ,  $95\%CrI=0.67-1.47$ ) e la CT adiuvante ( $HR=0.97$ ,  $95\%CrI=0.63-1.56$ ).

#### Qualità globale dell'evidenza

La qualità delle prove è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: alto rischio di performance e detection bias e imprecisione delle stime.

#### Qualità globale delle prove: MODERATA

**COI: nessun conflitto dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

**Quesito 16:** *Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile una chemioterapia peri-operatoria rispetto alla chemioterapia post-operatoria?*

Dei 1147 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Una recente network meta-analisi ha confrontato l'efficacia dei diversi regimi disponibili per il trattamento del carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (chirurgia, CT adiuvante o neoadiuvante, CT perioperatoria) (12). Sono stati inclusi 14 studi e 7 diverse strategie di trattamento. In termini di OS, sono stati analizzati 9 confronti diretti per un totale di 4187 pazienti. La CT perioperatoria con taxani è risultata la strategia terapeutica più efficace rispetto alla sola chirurgia ( $HR=0.58$ ,  $95\%CrI=0.38-0.91$ ): a tale proposito, si

deve considerare che in larga parte i dati a sostegno della CT perioperatoria con taxani erano estrapolati dallo studio FLOT4. La CT perioperatoria con taxani è risultata superiore alla CT adiuvante (HR=0.62, 95%CrI=0.42-0.93) e si associa a un beneficio clinicamente rilevante (sebbene non statisticamente significativo) rispetto alla CT neoadiuvante (HR=0.59, 95%CrI=0.36-1.02). Rispetto alla CT perioperatoria con taxani, l'aggiunta di un trattamento adiuvante RTCT (HR=1.00, 95%CrI=0.62-1.54) non si traduce in un vantaggio in OS. In questa meta-analisi, nessun vantaggio significativo rispetto alla sola chirurgia è stato riportato per la CT neoadiuvante (HR=1.00, 95%CrI=0.67-1.47) e la CT adiuvante (HR=0.97, 95%CrI=0.63-1.56).

**Limiti:** La meta-analisi ha alcuni limiti, in particolare legati al tipo di metodologia impiegata e alla presenza di un numero limitato di studi per specifici nodi, con un impatto sulla potenza statistica per il confronti indiretti. Ad oggi non sono noti studi randomizzati che confrontano una CT perioperatoria verso post-operatoria.

**Bilancio beneficio/danno:** Pur in assenza di studi randomizzati che rispondano al quesito in oggetto, al momento un trattamento chemioterapico integrato perioperatorio rimane da preferirsi rispetto ad un approccio adiuvante esclusivo visti i dati della metanalisi in oggetto ed in considerazione di una miglior tolleranza del trattamento

Qualità globale delle prove	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La polichemioterapia peri-operatoria può essere presa in considerazione nel trattamento del carcinoma gastrico cT3/N+ rispetto alla chemioterapia post-operatoria. (12)	Condizionata a favore
COI: Dr. Cellini e dr. Mattiucci astenuti dalla votazione della raccomandazione		

**Quesito 17:** *Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico reseccabile è raccomandabile la radiochemioterapia neo-adiuvante?*

Dei 6748 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La radiochemioterapia neoadiuvante è stata valutata in diversi studi di fase II, che hanno evidenziato un'ottima tolleranza con un tasso di remissioni complete patologiche compreso tra 11% e 26%, ma una percentuale di interventi chirurgici radicali analoga a quella conseguibile con la chemioterapia da sola (13-16). Nella meta-analisi di Valentini del 2009 (13) su 2023 pazienti si è valutato il ruolo della radioterapia nel carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea resecabile. La radioterapia è stata somministrata in fase preoperatoria, postoperatoria o intraoperatoria o combinata alla chemioterapia. Sono stati considerati 9 studi, di cui 5 considerati di alta e 4 di bassa qualità, in base alla scala di Chalmers. Il risultato ottenuto dimostra un incremento significativo della sopravvivenza a 5 anni, ma non a 3 anni, con l'impiego della radioterapia rispetto alla chirurgia da sola (RR 1.26; 95% CI 1.08-1.48).

Il beneficio della radioterapia nei pazienti con carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea è sembrato evidente prevalentemente con la radioterapia preoperatoria in combinazione con la chemioterapia in confronto con la chirurgia da sola, ma la maggioranza degli studi considerati prevedeva una radiochemioterapia postoperatoria (13).

**Limiti:** In aggiunta al bias relativo alla valutazione qualitativa degli studi considerati, si deve aggiungere un'ampia variabilità sia nella radioterapia effettuata (per esempio dose compresa fra 20 e 50 Gy) che nella selezione dei pazienti (la percentuale di pazienti N0 nei controlli oscilla fra 34 e 85%); inoltre c'è una eterogeneità statistica nell'analisi a 3 anni e non si possono escludere altri bias metodologici nella selezione degli studi, nella qualità della valutazione e nell'estrazione dei dati.

**Bilancio Beneficio/Danno:** Non è al momento disponibile un confronto diretto tra radioterapia preoperatoria e chemioterapia peri-operatoria. La radiochemioterapia preoperatoria in assenza di un successivo approccio adiuvante non è da considerarsi il trattamento standard nel carcinoma gastrico resecabile al di fuori dei trial clinici.

Il trial randomizzato TOPGEAR, attualmente in corso, parte dall'assunto dell'utilità della chemioterapia peri-operatoria e potrebbe fornire una risposta circa il ruolo della radiochemioterapia preoperatoria. Questo studio confronta infatti la chemioterapia perioperatoria (3 cicli preoperatori e 3 postoperatori) con la chemioterapia

preoperatoria (2 cicli) seguita da radiochemioterapia, intervento chirurgico e successiva chemioterapia postoperatoria (17).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La radiochemioterapia preoperatoria non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nel carcinoma gastrico al di fuori dei trial clinici. (13-16)	Condizionata a sfavore
COI: Dr. Cellini e dr. Mattiucci astenuti dalla votazione della raccomandazione		

### 8.3 Terapia adiuvante

**Quesito 18:** *Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata la chemioterapia adiuvante?*

Dei 6748 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nel carcinoma gastrico radicalmente operato è stato valutato mediante diverse metanalisi. Particolarmente significativa è quella condotta dal gruppo GASTRIC (18) su dati individuali di 3838 pazienti arruolati in 17 studi clinici randomizzati. In questa meta-analisi la chemioterapia adiuvante è risultata capace di indurre una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18% (HR 0.82; 95% CI 0.76-0.90). In altri termini, l'incremento assoluto di probabilità di sopravvivenza aumenta dal 49.5% al 53%.

**Limiti:** il limite della meta-analisi è rappresentato dall'inclusione anche di studi con bassa numerosità e di fase II randomizzata. Un altro elemento criticabile è l'eterogeneità delle combinazioni terapeutiche, alcune delle quali sono attualmente desuete.

L'effetto della monoterapia adiuvante in pazienti operati radicalmente è stato valutato in uno studio randomizzato condotto in Giappone che ha confrontato un trattamento con una fluoropirimidina orale (S-1) somministrata per un anno dopo l'intervento chirurgico verso solo chirurgia. Tutti i pazienti arruolati erano stati sottoposti ad un intervento chirurgico comprendente una linfadenectomia D2. Il trattamento ha indotto

un incremento della probabilità di sopravvivenza a 5 anni dal 61% al 71% (HR: 0.66) (19). Il rischio di recidiva locale del 3% appare piuttosto basso.

**Limiti:** Complessivamente lo studio presenta problemi di indirectness legati al solo arruolamento di popolazione asiatica.

**Bilancio beneficio/danno:** Al momento il ruolo della chemioterapia adiuvante con fluoropirimidina nella neoplasia gastrica resecata in stadio patologico II e III non risulta essere in discussione.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente la terapia adiuvante contenente una fluoropirimidina dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (18-19)	Forte a favore
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

**Quesito 19:** *Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata la monoterapia adiuvante con fluoropirimidine o un trattamento combinato a due farmaci?*

Dei 6748 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La meta-analisi condotta dal gruppo GASTRIC non ha chiarito quale possa essere il regime adiuvante ottimale sebbene un significativo beneficio sia stato osservato anche nel sottogruppo comprendente gli studi con monoterapia, che, però, sono solo due con un numero totale di 354 pazienti prevalentemente orientali trattati con farmaci che non si sono confermati efficaci nella malattia avanzata (18). In questa meta-analisi un vantaggio è stato osservato in tutti i sottogruppi esaminati, comprendenti – oltre alla monoterapia – anche diverse tipologie di terapia di combinazione.

La combinazione di capecitabina e oxaliplatino (regime XELOX) è stata confrontata con la sola chirurgia in uno studio randomizzato condotto in Corea: CLASSIC TRIAL (20). Dopo un follow-up mediano di 5 anni, la DFS stimata è stata del 68% vs 53% (HR: 0.58 95% CI 0.47-0.72;  $p < 0.0001$ ), mentre la probabilità di sopravvivenza globale è stata 78% vs. 69 (HR: 0.66, 95% CI 0.51–0.85;  $p = 0.0015$ ; log-rank  $p = 0.0029$ ).

Sulla base di questi dati l'approccio chemioterapico adiuvante è attualmente lo standard in questi paesi.

Nei paesi occidentali due studi hanno confrontato la polichemioterapia versus una monochemioterapia dopo intervento chirurgico nel cancro gastrico senza trovare differenze significative. Il più recente, condotto in Italia, è quello dell'Intergruppo Italiano di terapia adiuvante (ITACA-S) che ha confrontato la monoterapia con 5-FU versus un regime di polichemioterapia sequenziale comprendente FOLFIRI seguito da CDDP e docetaxel (21). La chirurgia radicale era associata a linfadenectomia D2 nel 75% dei pazienti e questo ha comportato una bassa percentuale di recidiva locale (circa il 10%). In entrambi i bracci di trattamento la sopravvivenza a 5 anni è stata intorno al 50%. Risultati analoghi sono stati ottenuti anche da uno studio su popolazioni orientali, in Corea del Sud (22). L'analisi di tollerabilità ha dimostrato che la polichemioterapia è associata a maggiore tossicità, anche se l'aderenza al trattamento non sembra sia stata inficiata.

L'aggiunta del docetaxel ad una fluoropirimidina orale (S-1) rispetto al solo S-1 è stata invece analizzata in uno studio randomizzato giapponese, che ha documentato come la combinazione sia superiore alla monoterapia in termini di *relapse free survival* a 3 anni (HR 0.63). (23)

Recentemente è stata pubblicata una network metanalisi condotta da autori olandesi, il cui obiettivo è stato di comparare le differenti strategie neoadiuvanti, periperitorie e adiuvante (denominata NMA-1) e di confrontare nell'ambito delle terapie adiuvanti quale fosse la migliore chemioterapia dopo resezione curativa (denominata NMA-2). Dai risultati emerge che nell'analisi NMA-1 un regime di periperitoria con taxani sia ad oggi la migliore terapia, e nell'ambito dell'analisi NMA-2 una doppietta con fluoropirimide ed oxaliplatino sia lo schema più promettente dopo resezione radicale (12). Da sottolineare che ad oggi l'utilizzo di oxaliplatino nella popolazione occidentale deve essere ancora confermata da studi clinici.

**Limiti:** Riguardo alle limitazioni degli studi esaminati, nella metanalisi del GASTRIC group la relativa esiguità e opinabilità degli studi con la monoterapia non consente di esprimere un giudizio comparativo fra mono- e poli-terapia in questo contesto; lo studio Classic presenta il limite del solo confronto tra polichemioterapia e chirurgia in assenza di una valutazione del beneficio dall'aggiunta dell'oxaliplatino alla fluoropirimidina.

Lo studio JACCRO GC-07 che ha previsto l'aggiunta del docetaxel al S1 presenta importanti limitazioni tra cui l'assenza dei dati su OS, breve follow up, ed infine l'interruzione precoce con un ridotto numero di pazienti (23).

**Bilancio beneficio/danno:** Alla luce dei dati della recente network metanalisi e dello studio Classic (seppur limitato alla popolazione coreana), pur in assenza di trial randomizzati di confronto tra polichemioterapia e monoterapia, la scelta di associazione tra fluoropirimidina e oxaliplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente la polichemioterapia adiuvante comprendente fluoropirimidina e oxaliplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (22-23)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Dr.ssa Di Bartolomeo astenuta dalla votazione della raccomandazione</b>		

**Quesito 20:** *Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o con R1, è raccomandata una radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chirurgia?*

Dei 6748 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Uno studio randomizzato pubblicato nel 2001 (INT 0116) su 556 pazienti ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti trattati con radiochemioterapia post-operatoria concomitante con 5-FU rispetto alla chirurgia da sola (24). L'approccio combinato è risultato superiore sia per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (48 vs 31%;  $p < 0.001$ ) che la OS (50 vs 41%; HR 1.35; 95% CI 1.09-1.66;  $p = 0.05$ ). Il risultato è stato confermato nell'aggiornamento a 10 anni. Lo studio INT 0116 è stato molto criticato, però, per la bassa qualità della chirurgia, testimoniata dalla bassa probabilità di sopravvivenza e dall'elevata percentuale di recidive locali attribuita al numero veramente esiguo di resezioni D2 rispetto alla prevalenza di resezioni D0 (D2 10%; D1 36%; D0 54%).

Uno studio retrospettivo pubblicato nel 2005 su 544 pazienti orientali tutti sottoposti a resezione D2 seguita da chemioradioterapia ha mostrato una OS superiore rispetto ad un gruppo di 446 sottoposti a resezione D2 nello stesso periodo (25). Il beneficio corrisponde ad un HR di 0.80 (p 0.0200) che si definisce come una riduzione del 20% del rischio di morte nel gruppo che comprende CRTT.

Il limite di questo studio è la sua natura retrospettiva, che solleva anche perplessità relativamente ad un possibile bias di selezione, vista anche l'elevata percentuale di aderenza al programma di chemioradioterapia (75.2%). Analoghe perplessità suscita l'analisi retrospettiva comprendente pazienti reclutati nel "Dutch trial", che confrontava chirurgia D1 vs D2, e pazienti inclusi in studi di fase I-II volti a testare il ruolo della chemioradioterapia post-operatoria. Questa analisi ha evidenziato un significativo miglioramento della OS associata a riduzione del tasso di recidive locali recidi con chemioradioterapia adiuvante dopo resezione R1 o chirurgia D1 (26). Questi benefici non erano stati documentati nel gruppo di pazienti sottoposti a resezione D2. In tali studi non vengono resi noti i possibili effetti collaterali legati alla terapia combinata.

**Limiti:** Lo studio INT 0116 è stato molto criticato, però, per la bassa qualità della chirurgia, testimoniata dalla bassa probabilità di sopravvivenza e dall'elevata percentuale di recidive locali attribuita al numero veramente esiguo di resezioni D2 rispetto alla prevalenza di resezioni D0 (D2 10%; D1 36%; D0 54%). Il limite dello studio orientale di Kim et al e di quello olandese sono la natura retrospettiva, che solleva anche perplessità relativamente ad un possibile bias di selezione, vista anche l'elevata percentuale di aderenza al programma di chemioradioterapia in entrambi i protocolli (75.2%).

**Bilancio beneficio/danno:** Nonostante i limiti degli studi analizzati, l'indicazione principale al trattamento chemioradioterapico adiuvante è nei pazienti con intervento chirurgico subottimale (R1 o D1) se non già sottoposti a trattamenti preoperatori

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o con R1 un trattamento radiochemioterapico adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica nei pazienti non sottoposti a trattamenti preoperatori (24,25)	Forte a favore



COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato

**Quesito 21: *Nei pazienti con carcinoma gastrico pN+, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata una radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia adiuvante?***

Dei 6748 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 7 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Lo studio ARTIST ha randomizzato pazienti con cancro gastrico sottoposti dopo gastrectomia D2 a ricevere chemioterapia con CDDP e capecitabina per 6 cicli oppure due cicli della stessa chemioterapia seguiti da chemioradioterapia concomitante e da altri 2 cicli di chemioterapia (27-29). Lo studio è stato interrotto dopo il reclutamento di 360 pazienti rispetto ai 458 previsti per scarsità di eventi. Con un follow-up mediano di 53.2 mesi non è stato dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza libera da malattia con la chemioradioterapia rispetto alla chemioterapia (78.2 vs 74.2%;  $p < 0.086$ ). Tali risultati sono stati riconfermati anche ad una recente analisi nel sottogruppo IB (secondo AJCC 2002) (30). La sopravvivenza libera da malattia è risultata superiore con la chemioradioterapia nell'analisi del sottogruppo di pazienti pN+ (77.5 vs 72.3%;  $p = 0.036$ ). Data l'interruzione prematura del reclutamento dovuta alla scarsità di eventi, i risultati ottenuti in questo studio sono considerati imprecisi. L'ultimo aggiornamento dello studio ha riportato un beneficio significativo per le recidive locoregionali nel braccio di chemioradioterapia (7 vs 13 %;  $p = 0.03$ ), più marcato per il sottogruppo pN+ ( $p = 0.009$ ) (28). Tale risultato ha indotto lo stesso gruppo cooperativo a intraprendere lo studio ARTIST 2, volto a testare il ruolo della chemioradioterapia solo nei pazienti pN+ sottoposti a resezione D2. Lo studio, recentemente pubblicato ha randomizzato 546 pazienti con positività linfonodale a chemioterapia adiuvante con S1 o con regime SOX (S1+oxaliplatino) o radiochemioterapia con erogazione di 45 Gy in associazione a regime SOX (31). La sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni nel braccio di controllo con S1 (64,8%) è risultata inferiore rispetto al braccio con SOX (74,3% ) e al braccio sottoposto al trattamento multimodale (72,8%). Nessuna differenza si è invece evidenziata nel confronto tra i 2 bracci sperimentali ( HR 0,971;  $p 0,087$ ).

A questo dato si aggiungono quelli delle due meta-analisi che hanno valutato il ruolo della radioterapia nel trattamento integrato del carcinoma gastrico, e che hanno incluso studi molto eterogenei per quanto riguarda la schedula di trattamento e da cui non sono emersi dati significativi sulla comparazione fra chemioradioterapia e chemioterapia adiuvante (10,32).

In una successiva meta-analisi è stato, invece, focalizzato il confronto fra chemioradioterapia e chemioterapia in pazienti sottoposti a chirurgia R0 con linfadenectomia  $\geq$ D1 (33). Sono stati considerati 6 studi randomizzati controllati per un totale di 1171 pazienti (599 randomizzati a chemioradioterapia e 572 a chemioterapia adiuvante). Tutti gli studi includevano pazienti sottoposti a chirurgia curativa con margini negativi (R0); in 5 su sei studi il 100% dei pazienti era stato sottoposto anche a linfadenectomia D1 o D2 mentre nel sesto trial solo il 45% circa dei pazienti aveva ricevuto una linfadenectomia D1 o D2. La sopravvivenza libera da malattia è risultata superiore con la chemioradioterapia rispetto alla chemioterapia (OR: 1.48; 95% CI 1.08-2.03), ma non è stata rilevata alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (OR: 1.27; 95% CI 0.95-1.71).

**Limiti:** Le 2 metanalisi pubblicate rispettivamente da Ohrl e Valentini hanno incluso studi molto eterogenei riguardo alla schedula di trattamento non potendo dunque dare una risposta univoca al quesito. Un limite della successiva meta-analisi prodotta da Min è rappresentato dalla numerosità campionaria di qualcuno degli studi considerati che rende aleatorio il risultato; inoltre – ancora una volta – sono inclusi studi su popolazioni orientali la cui trasferibilità in conclusioni assolute potrebbe essere opinabile.

**Bilancio beneficio/danno:** Alla luce dei dati degli studi ARTIST e ARTIST 2 al momento il trattamento radiochemioterapico adiuvante può essere preso in considerazione in pazienti pN+ ed in particolare nei casi di chirurgia inadeguata con linfadenectomia <D2.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico radicale la radiochemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione al posto della chemioterapia adiuvante nei pazienti pN+. (10, 27-29, 31-33)	Condizionata a favore

COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato

**Quesito 22:** *Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente dopo chemioterapia preoperatoria, è raccomandata una radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia adiuvante?*

Dei 6748 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Un interessante contributo a questo quesito viene dallo studio CRITICS recentemente pubblicato. Lo studio tedesco di Fase III ha reclutato 788 pazienti affetti da carcinoma gastrico o giunzione gastroesofagea operabile (stadio IB-IVA) a ricevere chemioterapia perioperatoria con schema EOX/ECX per 3 cicli pre e post chirurgia D2 (393 pazienti) oppure chemioterapia ECX/EOX per 3 cicli pre e CT (CDDP+cape) +RT post (395 pazienti). L'obiettivo era confrontare la chemioterapia perioperatoria con chemioterapia preoperatoria e chemioradioterapia postoperatoria

Dopo una mediana di follow up di 61 mesi, i risultati non hanno documentato un vantaggio di sopravvivenza, che è stato di 43 mesi nel gruppo della chemioterapia perioperatoria e 37 mesi nel gruppo della chemioradioterapia adiuvante HR: 1.01 (95% CI 0.84–1.22; p=0.90). Si segnala inoltre una scarsa tollerabilità dell'approccio chemioradioterapico in fase postoperatorio. (34) . Dopo un follow-up mediano di 6,7 anni dall'inizio del trattamento post-operatorio, la sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 57,9% nel gruppo di chemioterapia perioperatoria rispetto al 45,5% nel gruppo trattato con radiochemioterapia (HR 1,62 (1,24-2,12), P = 0,0004). (35)

Questo studio ha dato spunto all'analisi alcuni aspetti prettamente gestionali come la qualità della chirurgia valutata in termini di resezione linfonodale e l'impatto del volume di resezioni eseguite per anno dai centri partecipanti. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto viene confermato come l'alto volume di chirurgia (> 21/anno) è associata ad una migliore OS e DFS (36-37).

**Limiti:** Grosso limite dello studio è stata la randomizzazione upfront e non dopo l'intervento chirurgico in quanto solo il 60% dei pazienti arruolati nel protocollo sono stati dicotomizzati a chemioterapia o chemioradioterapia postoperatoria (788 arruolati nel protocollo, 478 hanno intrapreso il trattamento adiuvante).

Questo dato ha naturalmente falsato ogni conclusione dello studio in quanto il campione non era tale da poter dirimere il confronto tra i 2 bracci di trattamento.

**Bilancio beneficio/danno:** Non vi sono evidenze per raccomandare l'utilizzo della radioterapia in aggiunta alla chemioterapia adiuvante dopo un trattamento chemioterapico preoperatorio.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente dopo chemioterapia preoperatoria, la radiochemioterapia adiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione rispetto alla sola chemioterapia adiuvante (34)	Condizionata a sfavore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

## 9. Gestione del follow-up

**Quesito 23: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un follow-up strutturato?**

Dei 976 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Al fine di valutare l'effetto della sorveglianza più intensiva sulla sopravvivenza è stata condotta una analisi su 1172 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico e inclusi in un database mantenuto prospetticamente. 561 pazienti (48%) avevano avuto una recidiva e di 382 di essi erano disponibili informazioni complete. Fra le variabili predittive di scadente sopravvivenza post-recidiva era comprese la recidiva sintomatica, il grado di differenziazione della neoplasia, lo stadio iniziale, il minore intervallo libero da malattia e la recidiva in sedi multiple (1). Il tempo alla recidiva non è risultato significativamente maggiore nei pazienti sintomatici rispetto a quelli asintomatici (12.4 vs 10.8 mesi), identificati mediante un follow-up più intenso. I pazienti asintomatici, tuttavia, hanno avuto una sopravvivenza mediana cancro-specifica più lunga (29.4 vs 21.6 mesi;  $p < 0.05$ ) (1). Un altro studio retrospettivo di piccole dimensioni sul follow-up ottimale ha riscontrato diversi pattern di recidiva nei pazienti sintomatici e asintomatici (2). Analisi di sottogruppo nell'ambito di questi studi suggerirebbero che il carcinoma di tipo diffuso presenterebbe più

frequentemente una ripresa peritoneale, mentre quello di tipo intestinale sembra metastatizzare più frequentemente al fegato. Un Consensus Meeting del 2013 con la partecipazione di esperti internazionali ha concluso che non c'è nessuna evidenza che, dopo intervento chirurgico R0 ed eventuale terapia adiuvante, un follow-up intensivo sia associato ad una maggiore sopravvivenza (3). Gli stessi esperti, tuttavia, ritengono che vi siano motivazioni oncologiche, gastroenterologiche e psicologiche per consigliare un programma standard di sorveglianza, legate alla possibilità potenziale di terapie efficaci, al supporto dietetico-nutrizionale e al contenimento delle preoccupazioni del paziente relative alla sua malattia. La constatazione della frequente aggressività biologica della malattia, che può condizionare sfavorevolmente le successive terapie, depone a favore dell'utilità di un programma di sorveglianza (4).

Uno studio retrospettivo dell'Italian Research Group for Gastric Cancer su 1754 pazienti sottoposti a gastrectomia, di cui 814 (46.4%) erano recidivati ha evidenziato che l'aumento dei biomarcatori era in grado di identificare il 40% delle recidive a fronte del 90% con la TC e la PET con FDG (5). L'opinione di esperti è che i biomarcatori possono anticipare di qualche mese l'insorgenza dei sintomi, la bassa percentuale di casi in cui questo si verifica non determina un impatto sulla sopravvivenza globale.

**Limiti:** I dati portati a sostegno di questa tesi sono relativi ad analisi di registro, studi retrospettivi.

**Bilancio beneficio/danno:** Vista l'importanza della valutazione clinica sia riguardo alla ricerca della recidiva ma anche al supporto nutrizionale e psicologico del paziente, si può consigliare un follow up strutturato nel paziente sottoposto a gastrectomia per carcinoma gastrico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico con o senza terapia adiuvante può essere preso in considerazione un follow-up strutturato (1,2,5)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 24: *Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un follow-up prevalentemente clinico o con esami radiologici anche in assenza di sintomi?***

Dei 976 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 0 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La mancanza di osservazioni a supporto di un impatto significativo sulla sopravvivenza utilizzando un programma di sorveglianza intensivo che preveda la regolare effettuazione di esami radiologici anche in assenza di sintomi, le linee-guida internazionali e il parere di esperti propongono un follow-up clinico (3-7). Tale sorveglianza, in analogia con altre neoplasie, si basa su un accurato esame clinico periodico (compresa la rilevazione del peso) con rassegna dei sintomi e sull'effettuazione di esami ematochimici rilevanti per la patologia, compresi i biomarcatori tumorali. Le indagini strumentali e radiologiche sono riservate alla comparsa di segni o sintomi sospetti.

**Limiti:** assenza di trial randomizzati, solo pareri di esperti.

**Bilancio beneficio/danno:** Un follow up intensivo con esami radiologici non deve essere considerato nei pazienti asintomatici.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico con o senza terapia adiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione un follow-up intensivo con esami radiologici	<b>Condizionata a sfavore</b>
<b>COI: Prof De Manzoni astenuto dalla votazione della raccomandazione</b>		

\*Opinione espressa dal panel

**Quesito 25: *Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandata l'effettuazione di EGDS nel programma di sorveglianza in assenza di sintomi?***

Dei 976 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 0 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale la possibilità di recidiva sul moncone gastrico è piuttosto rara (<10%), pertanto il ruolo dell'endoscopia di sorveglianza è molto limitato (3-7). Tuttavia, i pazienti sottoposti

a gastrectomia subtotale presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare una neoplasia de novo a livello dello stomaco residuo. In questi pazienti, l'endoscopia riveste un ruolo chiave nell'identificare precocemente tali lesioni con indubbi benefici in termini di sopravvivenza (6-7). Sebbene non vi siano dati consistenti, viene suggerito un controllo endoscopico annuale per 5 anni (6-7). Analoghe considerazioni si potrebbero fare anche per i pazienti sottoposti a gastrectomia R1 seguita o meno da chemioradioterapia. Non vi sono osservazioni sull'utilità e la frequenza della EGDS negli altri pazienti in assenza di sintomi.

**Limiti:** Assenza di studi randomizzati, solo analisi di registro e pareri di esperti.

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione del maggior rischio di recidiva locale dei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale o con resezione R1 è da raccomandare l'esecuzione di EGDS di controllo alla comparsa dei sintomi o almeno entro i 2 anni dall'intervento chirurgico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale o R1 per carcinoma gastrico con o senza terapia adiuvante una EGDS entro i primi 2 anni può essere presa in considerazione.	Condizionata a favore
<b>COI: Prof De Manzoni astenuto dalla votazione della raccomandazione</b>		

\*Opinione espressa dal panel

**Quesito 26:** *Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico l'esecuzione di una TC toraco-addominale (o di una PET) è raccomandato nel caso di sospetto clinico di recidiva?*

Dei 911 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Il già citato studio retrospettivo dell'Italian Research Group for Gastric Cancer ha randomizzato 1754 pazienti sottoposti a gastrectomia, di cui 814 (46.4%) erano recidivati ha evidenziato che la TC e la PET sono in grado di identificare il 90% delle recidive addominali a fronte del 70% riscontrabili con l'ecografia (5). La TC (o la PET) consentono, inoltre, lo studio del torace, non esplorabile con l'ecografia.

**Limiti:** Singolo studio retrospettivo multicentrico su pazienti con neoplasia gastrica resecata dallo stadio I allo stadio III senza alcuna indicazione sulle modalità di follow up da effettuarsi che dunque venivano decise in maniera indipendente da ogni centro.

**Bilancio beneficio/danno:** Un esame radiologico di II livello come la TC toraco-addominale o la PET FDG è da preferirsi, alla comparsa di sintomi, per una maggiore caratterizzazione di un'eventuale recidiva di malattia in un paziente sottoposto a intervento radicale per carcinoma gastrico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico, in caso di sospetto clinico di recidiva, l'esecuzione di una TC toraco-addominale (o di una PET) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima scelta (5)	Forte a favore*
<b>COI: Prof De Manzoni astenuto dalla votazione della raccomandazione</b>		

**Quesito 27:** *Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un particolare schema di follow-up?*

Dei 976 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 0 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Non esistono studi prospettici che abbiano focalizzato questo aspetto. Gli unici dati disponibili derivano dagli studi retrospettivi succitati, dalle linee-guida internazionali e dal consenso di esperti (1-9). Sulla base di tali osservazioni si possono fornire i seguenti suggerimenti per i pazienti asintomatici:

*Anni 0-2*

- Ogni 3-4 mesi:
  - Visita clinica (compreso il peso corporeo)
  - Esami ematochimici di riferimento con dosaggio vit D e vit B12
  - Biomarcatori tumorali (CEA e CA 19.9)
  - Esami radiologici, in caso di segni/sintomi di richiamo
- Entro 2 anni:
  - EGDS in caso di gastrectomia subtotale o gastrectomia R1

*Anni 3-5*

- Ogni 6 mesi:
  - Visita clinica (compreso il peso corporeo)
  - Esami ematochimici di riferimento con dosaggio vit D e vit B12



- Biomarcatori tumorali (CEA e CA 19.9)
  - Esami radiologici, in caso di segni/sintomi di richiamo
- Ogni 2 anni:
- EGDS in caso di gastrectomia subtotale o gastrectomia R1

*Dopo 5 anni*

Interruzione della sorveglianza specialistica e invio al medico di medicina generale

**Bilancio beneficio/danno:** Pur in assenza di studi prospettici randomizzati che rispondano al quesito, per i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale non vi sono indicazioni per eseguire un follow up intensivo e dunque dovrebbe essere raccomandato un follow up non intenso

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico <i>dovrebbe</i> essere raccomandato un follow-up non intenso	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: Prof De Manzoni astenuto dalla votazione della raccomandazione</b>		

\* Opinione espressa dal panel

**TABELLA 2.** TABELLA RIASSUNTIVA DELLE RACCOMANDAZIONI PER IL FOLLOW-UP

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione
<b>Esame clinico</b>	Visita clinica, incluso il peso, ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (3-7)	Bassa	Forte a favore
<b>Esami ematochimici con dosaggio vit.D e vit. B12 e biomarcatori (CEA e CA 19.9)</b>	Ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 5 anni (6-8)	Bassa	Condizionata a favore
<b>TC torace +addome</b>	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva (3-7)	Bassa	Forte a favore
<b>EGDS</b>	Entro 2 anni nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale o R1, quindi ogni 3-5 anni. Quest'ultima raccomandazione è valida per tutti gli altri pazienti (3-7)	*opinione del panel	Condizionata a favore

<b>Gestione delle complicanze</b>	Valutazione dello stato nutrizionale (anemia, sarcopenia, dumping syndrome) (3-7)	Molto Bassa	Condizionata a favore
<b>Interruzione del follow-up</b>	Interruzione del follow-up specialistico dopo 5 anni	Molto Bassa	Condizionata a favore
<b>Procedure non raccomandate</b>	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami non hanno un sufficiente livello di raccomandazione (3-7)	Bassa	Forte a favore

## 10. Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

### 10.1 Il trattamento di prima linea

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

**Quesito 28:** *Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato eseguire chemioterapia?*

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La metanalisi di Wagner pubblicata nel 2017 ha analizzato 64 studi clinici controllati. Tre studi per complessivi 184 pazienti hanno valutato l'impatto della chemioterapia sulla sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (BSC). L'analisi ha dimostrato che la chemioterapia è significativamente superiore rispetto alla BSC nel migliorare la sopravvivenza globale di questi pazienti con una mediana di 4.3 mesi per chi ha ricevuto il solo trattamento di supporto e di 11 mesi per chi è stato sottoposto a trattamento chemioterapico (HR 0.37, 95% IC 0.24-0.55) (1). Gli studi considerati sono di piccole dimensioni, ma l'entità del vantaggio non giustificherebbe un campione più ampio. Il beneficio appare evidente quando la chemioterapia venga eseguita al momento della diagnosi rispetto all'inizio del trattamento differito alla comparsa dei sintomi (2).

**Limiti:** La metanalisi raccoglie studi di piccole dimensioni.

**Bilancio Beneficio/danno:** La chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i casi di neoplasia gastrica localmente avanzata/metastatica come prima scelta indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico la chemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla sola terapia di supporto (1, 2)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 29:** *Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato eseguire una polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia?*

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

La metanalisi della Wagner ha analizzato 23 studi in cui sono entrati 4447 pazienti randomizzati tra una monochemioterapia ed un trattamento polichemioterapico dimostrando che i regimi di combinazione producono un modesto ma significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale rispetto alla monochemioterapia (HR 0.84, 95% IC 0.79-0.89). Tra gli endpoint secondari sono stati analizzati il tasso di risposte obiettive, il tempo alla progressione e la tossicità. Il tasso di risposte obiettive è stato valutato in 18 studi per complessivi 2833 pazienti con l'evidenza di una significativa superiorità della polichemioterapia (39% vs 23%; OR 2.30, 95%IC 1.94-2.72). Il tempo alla progressione è risultato valutabile in 4 studi per complessivi 720 pazienti con un vantaggio per i regimi di combinazione rispetto al trattamento "single agent" (HR 0.69, 95%IC 0.55-0.87). La tossicità del trattamento polichemioterapico è risultata maggiore rispetto alla monochemioterapia, ma questa differenza non è risultata statisticamente significativa (1).

**Limiti:** I pazienti arruolati negli studi inclusi nella metanalisi erano perlopiù pazienti giovani ed in buone condizioni generali per cui è difficile estendere questa raccomandazione anche ai pazienti anziani e fragili (indirectness).

**Bilancio Beneficio/danno:** La scelta di una polichemioterapia, pur in presenza di una maggiore tossicità, è da preferirsi rispetto alla monochemioterapia nei pazienti con neoplasia gastrica localmente avanzata/metastatica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico una polichemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla monochemioterapia (1)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 30:** *L'impiego dei regimi chemioterapici a tre farmaci in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico in buone condizioni generali è raccomandabile rispetto a regimi a due farmaci?*

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La metanalisi della Wagner ha innanzitutto comparato l'efficacia delle triplette contenenti cisplatino, 5-fluorouracile ed antracicline rispetto alle combinazioni con cisplatino e 5-fluorouracile senza antracicline (1). L'analisi ha considerato 4 studi randomizzati per complessivi 579 pazienti dimostrando un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale per la tripletta con una sopravvivenza mediana di 9.9 mesi vs 8.6 mesi (HR 0.74, 95% IC 0.61 to 0.89). Una successiva valutazione condotta in 7 studi per complessivi 1147 pazienti ha riguardato l'efficacia delle triplette contenenti cisplatino, 5-fluorouracile ed antracicline rispetto alle combinazioni con antracicline e 5-fluorouracile senza cisplatino. Anche in questo caso è emerso un modesto beneficio a favore della combinazione a tre farmaci (HR 0.79, 95% IC 0.68 to 0.91) (1). Nello studio V325 la combinazione di docetaxel, cisplatino e 5-Fluorouracile (DCF) è stata confrontata con la doppietta cisplatino e 5-fluorouracile (CF) con obiettivo primario il tempo alla progressione (TTP). La tripletta con docetaxel è apparsa significativamente superiore in termini di TTP ( 5.6 vs 3.7 mesi; HR, 1.47; 95% CI, 1.19- 1.82); inoltre il regime con docetaxel ha prodotto un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale (9.2 vs 8.6 mesi; HR, 1.29; 95% IC, 1.0-1.6) e risposte obiettive ( 37% vs 25%). La tossicità ematologica è tuttavia risultata significativamente peggiore nella combinazione a tre farmaci con il 29% di neutropenie febbrili (3). Una revisione sistematica della letteratura condotta su 1089 pazienti reclutati in 12 studi clinici

randomizzati, ha recentemente confrontato il regime DCF a regimi senza taxani (CF, ECF, FOLFOX-4, EF) in pazienti con malattia localmente avanzata inoperabile, metastatica o recidivata. Le dosi ed il “timing” di somministrazione del docetaxel e del cisplatino impiegati nel regime DCF variavano nell’ambito dei singoli studi; inoltre soltanto in tre studi veniva valutata la sopravvivenza globale. Con queste premesse, il regime DCF ha mostrato una significativa superiorità in termini di attività (38.8% vs 27.9%,  $p=0.0003$ ) ed una riduzione del tasso di progressione (18.9% vs 33.3%,  $p=0.0005$ ); esso ha inoltre migliorato, sebbene in maniera non statisticamente significativa la sopravvivenza ad un anno ( $p=0.08$ ) ed il tempo mediano alla progressione ( $p=0.054$ ). Per quanto concerne le tossicità, si è confermata invece la maggiore incidenza di neutropenia febbrile per lo schema DCF ( $p=0.0001$ ) (4).

Una successiva metanalisi condotta analizzando complessivamente 3475 pazienti inclusi in 21 studi clinici randomizzati di fase II-III ha valutato il ruolo delle combinazioni a tre farmaci rispetto alle doppiette quale trattamento di prima linea nella malattia metastatica. Le combinazioni a tre farmaci hanno prodotto un modesto ma significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale (HR 0.90, 95 % CI 0.83–0.97) e libera da progressione (HR 0.80, 95 % IC 0.69–0.93). Inoltre, l’impiego delle triplette si è associato ad un tasso di risposte obiettive superiore (RR 1.25, 95 % IC 1.09–1.44). Tuttavia, il rischio di infezioni (10.2 vs 6.4 %), di piastrinopenia (6.2 vs 3.8 %) e di mucositi (9.7 vs 4.7 %) di grado 3-4 è risultato significativamente aumentato. Deve essere tenuto in considerazione che questa metanalisi presenta differenti limiti: è stata condotta sui dati della letteratura e non sui dati dei singoli pazienti; la maggior parte degli studi inclusi nell’analisi erano studi randomizzati di fase II; nella maggior parte degli studi non sono state condotte valutazioni sulla qualità di vita (5).

**Limiti:** La maggior parte degli studi inclusi nelle metanalisi riportate sono studi randomizzati di fase II ove non sono state condotte valutazioni sulla qualità di vita e il dato relativo al tempo libero da progressione (PFS) non è sempre riportato

**Bilancio Beneficio/danno:** Visto il beneficio evidenziato dal trattamento con la tripletta ed in relazione alla maggiore tossicità del trattamento, il trattamento con platino, fluoropirimidina e docetaxel è da considerarsi in pazienti in buone condizioni generali e senza comorbidità di rilievo.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'impiego di regimi a tre farmaci in pazienti in buone condizioni cliniche generali e senza comorbidità significative può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (1, 3 - 5).	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 31: È raccomandabile la sostituzione di cisplatino con oxaliplatino in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico?**

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Lo studio REAL-2 si è posto come obiettivo primario la valutazione della non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale di combinazioni a tre farmaci contenenti oxaliplatino (EOF e EOX) rispetto a quelle contenenti cisplatino (ECF e ECX). Nel trial sono stati randomizzati 1002 pazienti: 245 nel gruppo EOF, 244 nel gruppo EOX, 263 nel gruppo ECF e 250 in quello ECX. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando la non-inferiorità in termini di OS della sostituzione del cisplatino con l'oxaliplatino (HR 0.92; 95% IC, 0.80-1.10) (6). Lo studio del gruppo AIO ha invece confrontato in 220 pazienti il regime FLO (5-FU ic, leucovorin ed oxaliplatino) con il regime FLP (5-FU ic, leucovorin e cisplatino): sebbene il trial non abbia raggiunto l'obiettivo primario rappresentato dalla superiorità in termini di PFS del regime con oxaliplatino (FLO: 5.8 vs 3.9 mesi;  $p=0.077$ ), va tuttavia segnalata la bassa potenza di questo studio per poter dimostrare una differenza significativa in termini di PFS tra i due regimi; tuttavia nel sottogruppo di pazienti anziani (oltre i 65 anni) il regime FLO ha comunque prodotto un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS (6.0 vs 3.1 mesi;  $P=0.029$ ) (7). Una revisione sistematica della letteratura ha valutato le differenze in termini di efficacia e tossicità dei regimi con oxaliplatino rispetto ai regimi con cisplatino. L'analisi relativa a tre studi clinici randomizzati con 1294 pazienti, ha dimostrato non solo un migliore profilo di tossicità in termini di minor incidenza di neutropenia ed eventi tromboembolici per gli schemi con oxaliplatino, ma soprattutto un beneficio modesto ma statisticamente significativo in termini di OS (HR = 0.88, 95% IC 0.78-0.99) e PFS (HR:0.88; 95% CI 0.80-0.98) ottenuto con l'oxaliplatino. Inoltre l'impiego dell'oxaliplatino si è associato con

un rischio significativamente minore di neutropenia di grado elevato (OR 0.53, 95% IC 0.41-0.69), di anemia di grado elevato (OR 0.64, 95% IC 0.41-0.98), di alopecia (OR 0.56, 95% IC 0.41-0.74) e di tromboembolismo (OR 0.42, 95% CI 0.28-0.64) (8).

**Limiti:** Gli studi analizzati non presentano limiti significativi

**Bilancio Beneficio/danno:** L'utilizzo dell'oxaliplatino in luogo al cisplatino ha determinato un'efficacia almeno sovrapponibile al cisplatino ed una maggiore maneggevolezza del trattamento senza incremento delle tossicità per cui è da consigliarsi come prima scelta.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La sostituzione di cisplatino con oxaliplatino in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. (6-8)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 32: È raccomandabile la sostituzione di 5-FU IC con capecitabina in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico?**

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Lo studio REAL-2 ha inoltre valutato la non-inferiorità in termini di sopravvivenza globale di combinazioni a tre farmaci contenenti 5-fluorouracile (EOF e ECF) rispetto a quelle contenenti capecitabina (EOX e ECX), evidenziando la non-inferiorità della sostituzione del 5-FU IC con la capecitabina (0.86 95% IC, 0.80-0.99) (6). Anche lo studio ML17032 che ha randomizzato 316 pazienti tra il regime FP (5FU IC e CDDP) o XP (Capecitabina e CDDP) ha mostrato la non inferiorità in termini di PFS della sostituzione del 5-FU IC con la capecitabina (HR 0.81,95%IC 0.63-1.04) (9). Una successiva meta-analisi sui dati individuali dei pazienti reclutati nei due trials, ha evidenziato un modesto ma significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale per i pazienti trattati con regimi contenenti capecitabina rispetto a quelli trattati con regimi a base di 5-Fluorouracile in infusione continua (HR 0,87, 95% IC 0,77-0,98,) (10). I dati attualmente disponibili

supportano una equivalenza di efficacia tra l'infusione continua del 5-FU e la capecitabina nei regimi per la malattia avanzata.

**Limiti:** La metanalisi riportata presenta possibili problemi dipendenti da una comparazione di popolazioni differenti di pazienti in termini di età, derivazione geografica, stadio di malattia e PS.

**Bilancio Beneficio/danno:** I dati attualmente disponibili supportano una equivalenza di efficacia tra l'infusione continua del 5-FU e la capecitabina nei regimi per la malattia avanzata.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La sostituzione di 5FU con capecitabina in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (6, 9, 10).	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 33: *Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato un regime chemioterapico a base di irinotecano e 5-Fu rispetto all'associazione 5-FU e CDDP?***

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

I regimi contenenti irinotecano in associazione al 5-FU possono rappresentare una possibile alternativa all'associazione di 5-FU e CDDP in virtù del favorevole profilo di tossicità. Lo studio randomizzato di fase III di Dank et al, ha randomizzato 333 pazienti tra la combinazione di irinotecano e 5-FU (IF) e la combinazione di cisplatino e 5-FU (CF) con obiettivo primario la superiorità o, almeno la non inferiorità, in termini di tempo alla progressione (TTP). Nel braccio IF è stata osservata una TTP mediana di 5.0 mesi (95% IC 3.8–5.8); nel braccio CF è stata registrata una TTP mediana di 4.2 mesi (95% IC 3.7–5.5 mesi) (log-rank P = 0.088, Cox HR 1.23; 95% IC 0.97–1.57). Questi risultati hanno evidenziato l'assenza di superiorità del regime IF rispetto al regime CF. La non-inferiorità del regime IF rispetto alla combinazione CF, è stata osservata nell'analisi su tutta la popolazione, ma non nell'analisi effettuata sulla popolazione "per protocol": IF 5.1 mesi (95% IC 3.9–5.8); CF 5.1 mesi (95% IC 4.0–5.6), con un HR di 1.14 (95% IC 0.88–1.49). Nessuna differenza significativa tra i due bracci di trattamento è emersa inoltre in termini di sopravvivenza globale (9.0 vs 8.7 mesi), mentre



un miglior TTF è stato osservato per il regime IF (4.0 vs 3.4 mesi;  $p$ : 0.018). Infine, l'incidenza di neutropenia, piastrinopenia e stomatiti è stata significativamente inferiore per il regime IF. Complessivamente considerati questi risultati permettono di considerare il regime IF come possibile alternativa alle combinazioni con cisplatino in virtù di un'efficacia simile e di un migliore profilo di tollerabilità (11,12).

Inoltre, la metanalisi della Wagner ha considerato il ruolo dei regimi con irinotecano valutando 10 studi clinici che hanno complessivamente reclutato 2135 pazienti. L'impiego di combinazioni con irinotecano ha determinato un beneficio in termini di OS rispetto alle combinazioni senza irinotecano con un HR di 0.87 (95% IC 0.80-0.95) (1).

**Limiti:** Lo studio di Dank non presenta limiti significativi di conduzione e/o arruolamento

**Bilancio Beneficio/danno:** In considerazione della non inferiorità dei regimi a base di fluoropirimidina e irinotecan e di un miglior profilo di tollerabilità, questa associazione può essere presa in considerazione nel trattamento della neoplasia gastrica avanzata.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	I regimi contenenti irinotecano e fluorouracile dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica nel trattamento della neoplasia gastrica in fase avanzata (11,12)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 34: *Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato il regime FOLFIRI rispetto allo schema ECX?***

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Uno studio intergruppo francese di fase III ha randomizzato 416 pazienti con tumore gastrico o gastroesofageo avanzato tra la combinazione ECX ed il regime FOLFIRI come trattamento di prima linea; obiettivo primario dello studio è stato il tempo al fallimento del trattamento (TTF). Con un follow-up mediano di 31 mesi, il TTF è risultato significativamente superiore nel braccio FOLFIRI (5.08 vs 4.24 mesi;  $p$  .008; HR, 0.77, 95% IC, 0.63-0.93). Nessuna differenza è emersa invece in termini di PFS (5.29 vs 5.75 mesi;  $p$  .96; HR, 0.99, 95% IC, 0.81-1.21), OS (9.49 vs 9.72 mesi;  $p$  .95; HR 1.01, 95% IC 0.82-1.24) e risposte obiettive (39.2% v

37.8%). Il regime FOLFIRI è risultato caratterizzato da una tossicità significativamente inferiore: infatti l'incidenza complessiva di eventi avversi di grado 3-4 è stata del 69% per il FOLFIRI rispetto all' 84% dell'ECX ( $p < .001$ ). In considerazione del superiore TTF, del migliore profilo di tollerabilità e delle analoghe PFS, OS e RO, il regime FOLFIRI rappresenta un' accettabile opzione terapeutica di prima linea nel trattamento del carcinoma gastrico (13).

**Limiti:** Gli studi analizzati non presentano limiti significativi

**Bilancio Beneficio/danno:** Il primary endpoint dello studio, pur risultato positivo, è stato il tempo al fallimento del trattamento che, non per forza, riflette il reale beneficio del paziente nella scelta di un trattamento di I linea con fluoropirimidina e irinotecan. Nessun'evidenza di superiorità si è evidenziata in termini di sopravvivenza globale e tempo alla progressione nonché tasso di risposta. In considerazione del superiore TTF, del migliore profilo di tollerabilità e delle analoghe PFS, OS e RO, il regime FOLFIRI rappresenta un' accettabile opzione terapeutica di prima linea nel trattamento del carcinoma gastrico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	<u>Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico il regime FOLFIRI dovrebbe essere preso in considerazione rispetto allo schema ECX (13)</u>	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 35:** *In pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo localmente avanzato inoperabile o metastatico è indicata l'aggiunta di trastuzumab ad una combinazione di cisplatino e fluoropirimidine?*

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Lo studio randomizzato di fase III ToGA ha randomizzato 594 pazienti con carcinoma gastrico avanzato HER-2 positivo tra un trattamento chemioterapico standard (cisplatino e fluoropirimidine) o lo stesso trattamento con l'aggiunta del Trastuzumab. Sono stati considerati eleggibili nello studio pazienti il cui tumore presentava iperespressione della proteina HER-2 alla immunohistochimica (IHC) o amplificazione del gene (FISH). L'obiettivo primario dello studio è stato la sopravvivenza globale. Con un follow-up mediano di 18.6 mesi, lo studio ha dimostrato come l'aggiunta del Trastuzumab alla combinazione di cisplatino e fluoropirimidine

migliori significativamente la sopravvivenza globale (HR 0.74; 95% IC 0.60-0.91; p=0.0046), la sopravvivenza libera da progressione (HR 0.71; 95% IC 0.59-0.85; p < 0,0002), il tempo alla progressione (HR 0.70; 95% IC 0.58-0.85; p <0.0003) ed il tasso di risposte obiettive (OR 1,70, p <0,0017) rispetto alla sola chemioterapia. La maggiore efficacia del trattamento è stata registrata nei pazienti con elevata espressione di HER2 (IHC3+ e IHC2 + / FISH +) nei quali è stata notata una riduzione del rischio di morte del 35% (HR 0.65) con una sopravvivenza mediana che si è attestata sui 16 mesi. (14). L'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è risultata analoga nei due bracci di trattamento (68% vs 68%); anche l'incidenza di eventi avversi cardiaci è stata simile nei due bracci (6% vs 18 6%).

**Limiti:** Lo studio non presenta limiti di rilievo.

**Bilancio Beneficio/danno:** Attualmente la scelta del trattamento standard di I linea nel paziente con neoplasia gastrica localmente avanzata inoperabile o metastatica non può prescindere dalla conoscenza dello stato di HER-2: nei pazienti HER-2 positivi una combinazione tra platino, fluoro e trastuzumab dovrebbe essere considerata come prima scelta.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo localmente avanzato inoperabile o metastatico l'aggiunta di trastuzumab ad una combinazione di cisplatino e fluoro pirimidine dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (14)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 36: *Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico è raccomandabile un trattamento di prima linea con farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab)?***

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Il possibile ruolo di farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico metastatico è stato valutato in due trials clinici randomizzati di fase III in pazienti non selezionati per l'espressione dell'EGFR. Lo studio EXPAND ha valutato la combinazione di cisplatino e capecitabina con o senza Cetuximab con obiettivo primario la sopravvivenza libera da progressione nel trial

sono stati randomizzati 904 pazienti. La sopravvivenza libera da progressione mediana per i 455 pazienti del braccio sperimentale con cetuximab è stata di 4.4 mesi (95% CI 4.2-5.5) rispetto ai 5.6 mesi ((95% CI 5.1-5.7) dei 449 pazienti assegnati alla sola chemioterapia (HR 1.09, 95% CI 0.92-1.29; p=0.32). Nell'83% dei pazienti trattati con chemioterapia e cetuximab e nel 77% dei pazienti trattati con sola chemioterapia sono stati registrati eventi avversi di grado 3-4, inclusi diarrea, ipocaliemia, ipomagnesemia, rash cutanei e sindrome mano piedi (15). Nello studio REAL-3 553 pazienti sono stati randomizzati tra un trattamento chemioterapico secondo il regime EOX (epirubicina, oxaliplatino e capecitabina) o il regime EOX modificato per la riduzione delle dosi dell'oxaliplatino e della capecitabina in aggiunta al panitumumab. Obiettivo primario dello studio è stata la sopravvivenza globale. La sopravvivenza globale mediana nei 275 pazienti assegnati all' EOC è stata di 11.3 mesi (95% CI 9.6-13.0) rispetto agli 8.8 mesi (95%CI 7.7-9.8) nei 278 pazienti del braccio sperimentale con panitumumab (HR 1.37, 95% CI 1.07-1.76; p=0.013). Il trattamento sperimentale si è inoltre caratterizzato per un aumento dell'incidenza degli eventi avversi di grado 3-4: diarrea (17% vs 11%), rash (11% vs 1%), mucositi (5% vs 0%) e ipomagnesemia (5% vs 0%) (16). Alla luce dei risultati negativi di questi due studi clinici randomizzati non esiste allo stato alcuna indicazione all'impiego di farmaci anti-EGFR nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico avanzato.

**Limiti:** Gli studi in oggetto non presentano limiti significativi

**Bilancio Beneficio/danno:** Visto l'effetto detrimental e l'aumento delle tossicità, il trattamento con anticorpi anti-EGFR nella neoplasia gastrica non è da eseguirsi se non all'interno di protocolli clinici.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Alta	I farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) non devono essere presi in considerazione come opzione di prima scelta nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico metastatico. (15, 16)	Forte a sfavore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 37:** *Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico è raccomandabile un trattamento di prima linea con farmaci anti-angiogenetici?*

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Il ruolo del Bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico in fase metastatica è stato valutato in 774 pazienti nell'ambito dello studio AVAGAST (17): si tratta di uno studio che ha confrontato un trattamento chemioterapico con cisplatino e fluoropirimidine vs la stessa chemioterapia con l'aggiunta di Bevacizumab. Benchè nel braccio sperimentale sia stato osservato un significativo miglioramento del tasso di risposte obiettive (46.0% v 37.4%;  $P = .0315$ ) e della PFS (6.7 v 5.3 mesi; HR, 0.80; 95% CI, 0.68-0.93;  $P = .0037$ ), l'obiettivo primario dello studio rappresentato dalla sopravvivenza globale non è stato raggiunto nonostante un trend a favore del braccio sperimentale (12.1 mesi con bevacizumab e 10.1 mesi con il placebo; HR 0.87; 95% CI, 0.73-1.03;  $P = .1002$ ) (17). Un secondo studio randomizzato di fase III, lo studio AVATAR, condotto esclusivamente in 202 pazienti cinesi, ha confrontato un trattamento chemioterapico con cisplatino e capecitabina vs la stessa chemioterapia con l'aggiunta di Bevacizumab. Anche in questo trial, l'obiettivo primario rappresentato dalla sopravvivenza globale non è stato raggiunto (HR, 1.11; 95% CI, 0.79-1.56);  $P = 0.5567$ ) (18). Il ruolo del Ramucirumab nel trattamento di prima linea dell'adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea localmente avanzato o metastatico HER2 negativo è stato valutato nello studio di fase III RAINFALL (19). In questo trial multicentrico internazionale, 645 pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Ramucirumab o placebo più fluoropirimidine (capecitabina o 5-fluorouracile) e cisplatino. L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla PFS valutata dagli investigatori. Nonostante una differenza statisticamente significativa in PFS a favore del gruppo Ramucirumab (5,7 vs 5,4 mesi; HR 0,75; 95% CI, 0,61-0,94;  $P = 0,0106$ ), una sensitivity analysis basata sulla revisione centralizzata indipendente delle immagini radiologiche non ha successivamente confermato tale vantaggio (HR 0,96; 95% CI 0,77-1,20;  $P = 0,74$ ). Inoltre, non è stata osservata alcuna differenza in OS tra i 2 gruppi di pazienti (HR 0,96; 95% CI 0,80-1,16;  $P = 0,676$ ). Alla luce di questi tre studi, non esiste attualmente indicazione all'impiego di farmaci anti-VEGF come il bevacizumab o il ramucirumab nel trattamento di prima linea del carcinoma gastrico metastatico.

**Limiti:** Lo studio AVAGAST e RAINFALL hanno raggruppato popolazioni diverse (sia occidentale che orientale).

**Bilancio Beneficio/danno:** Nessuno dei tre studi in esame ha dimostrato un significativo beneficio dall'aggiunta del trattamento antiangiogenetico alla chemioterapia standard per cui non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica in prima linea.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico un trattamento di prima linea con farmaci antiangiogenetici non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. (17-19)	Forte a sfavore
COI: Dr.ssa Di Bartolomeo astenuta dalla votazione della raccomandazione		

## 10.2 Chemioterapia di seconda linea

**Quesito 38:** *Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea è indicato un trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto?*

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Nel 2014 Iacovelli e Colleghi hanno condotto una meta-analisi su 1407 pazienti arruolati in 5 studi randomizzati (20) di confronto tra terapia di seconda linea (irinotecan, docetaxel, ramucirumab, everolimus) versus la miglior terapia di supporto (BSC, best supportive care) (21-25). Dei pazienti arruolati, 908 pazienti sono stati trattati con chemioterapia (n=231) o terapia biologica (n=677). Quattro (20-24) dei 5 studi hanno raggiunto l'obiettivo primario consistente nel miglioramento della sopravvivenza globale a favore del braccio di trattamento. Il rischio di morte risulta ridotto del 18% (HR=0.82; 95% CI, 0.79–0.85; p <0.00001) con l'impiego di un trattamento di seconda linea rispetto alla sola BSC. Quando l'analisi è stata limitata ai 4 studi che hanno raggiunto l'obiettivo primario, la riduzione del rischio di morte saliva al 27% (HR = 0,73; 95% CI, 0,61–0,86; p<0.00001). Quando la popolazione oggetto dello studio è stata suddivisa in base al tipo di terapia di seconda linea ricevuta (chemioterapia vs ramucirumab vs everolimus), la chemioterapia ha riportato una riduzione del rischio di morte del 27% (HR = 0,73; 95% CI, 0,58–0,96; p=0.00942). Il trattamento con ramucirumab ha ridotto il rischio di morte del 22% (HR = 0,78; 95% CI, 0,60–1,00), mentre nessun effetto positivo è stato dimostrato con l'impiego di everolimus (HR = 0,90; 95% CI, 0,75–1,08). Il beneficio di un

trattamento di seconda linea nei pazienti con ECOG performance status 0 (n=461) è stato più evidente nei pazienti che hanno ricevuto una chemioterapia (HR 0,57; 95% CI, 0,36-0,91; p=0.0092), mentre nessun vantaggio è stato evidenziato rispetto alla BSC quando i pazienti sono stati trattati con ramucirumab o everolimus. Nei 912 pazienti con ECOG performance status  $\geq 1$ , rispetto alla BSC, è stato trovato solo un vantaggio non significativo a favore della chemioterapia (HR = 0,80; 95% CI, 0,34–1,89; p=0.07), mentre i pazienti trattati con ramucirumab hanno riportato una riduzione significativa del rischio di morte (HR = 0,68; 95% CI, 0,51–0,92; p = 0.04).

Considerando il differente profilo di tossicità, di qualsiasi grado, il ramucirumab si associa più frequentemente ad astenia (36%), inappetenza (24%), ipertensione (16%), sanguinamento o emorragia (13%) (182). Con l'impiego del docetaxel, le tossicità più frequentemente osservate sono anemia (28-76%, di grado 3-4 nel 6-30% dei casi), neutropenia (di grado 3-4 nel 15% dei casi), neutropenia febbrile (7%), gastrointestinale (86%, di grado 3-4 nel 26% dei casi), cutanea (di grado 1-2, 42%) o neurologica (30%, di grado 3-4 nel 4% dei casi) (20-22). La scelta dell'irinotecan non sembra migliorare il profilo di tossicità: neutropenia (di grado 3-4 nel 18% dei casi), anemia (77%, di grado 3-4 nel 32% dei casi) (181). Dei 3 studi oggetto della meta-analisi, solo lo studio di Ford (21) ha previsto la valutazione della qualità di vita, dimostrando un miglioramento significativo, a favore dei pazienti trattati con chemioterapia, di alcuni sintomi come dolore, nausea/vomito, stipsi, disfagia, senza alterare la valutazione globale della qualità di vita.

**Limiti:** La qualità della metanalisi è moderata considerato che non è stata condotta utilizzando i dati individuali dei pazienti e per una serie di limiti dei singoli studi: lo studio di Thuss-Patience et al. ha randomizzato appena 40 pazienti ed è stato interrotto per lo scarso arruolamento dopo 4 anni dal suo inizio (23). Lo studio di Kang et al. è stato condotto su una popolazione coreana (indirectness) (22). Lo studio di Ford et al. è stato condotto in aperto, inevitabile anche per le possibili tossicità, come l'alopecia, correlate all'impiego della chemioterapia (docetaxel) e la necessità di somministrare steroidi ad ogni ciclo di chemioterapia (21). La conoscenza del tipo di trattamento effettuato presente in alcuni studi può comportare il limite di detection bias. Infine, vi è il problema pratico di definire la BSC in quanto risulta difficile standardizzare il trattamento per il controllo dei sintomi (20). Deve comunque essere considerato il fatto che tutti gli studi sono stati condotti su pazienti

selezionati con una adeguata funzione d'organo e in assenza di comorbidità severe al momento dell'arruolamento.

**Bilancio beneficio/danno:** Il beneficio di un trattamento di II linea nei pazienti con neoplasia gastrica metastatica è da bilanciarsi rispetto alle possibili tossicità dei farmaci presi in considerazione e alle condizioni cliniche del paziente. In caso di buon performance status (ECOG 0-1) un trattamento di II linea è dunque da considerarsi scegliendo tra i farmaci a disposizione sulla base del profilo di tossicità per ogni singolo paziente.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti in progressione dopo una terapia di prima linea o in corso/entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, un trattamento di seconda linea può essere preso in considerazione come opzione terapeutica rispetto alla sola terapia di supporto (20)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 39: *Nei pazienti con carcinoma avanzato della giunzione gastroesofagea o dello stomaco è indicata in seconda linea una combinazione di chemioterapia e terapia antiangiogenetica?***

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Lo studio RAINBOW ha valutato su 665 pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea avanzato, in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoro pirimidine (con o senza antraciclina), l'aggiunta del paclitaxel (PTX) al ramucirumab (RAM) rispetto al paclitaxel (PTX) + placebo (26). I pazienti sono stati arruolati in 27 paesi del Nord e Sud America, Europa, Asia ed Australia. Questo studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, aveva come obiettivo primario la sopravvivenza globale. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga nel braccio PTX/RAM (rispettivamente, mediana 9,6 mesi vs 7,4 mesi; HR 0,807; I.C. 95%: 0,67-0,96; p=0,017) rispetto al braccio trattato con il solo PTX. Un analogo vantaggio per l'associazione è stato conseguito in termini di sopravvivenza libera da progressione (rispettivamente, 4,4 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,63; I.C.95%: 0,53-0,75; p<0,0001). La percentuale di neutropenia di grado 3-4, non febbrile, è risultata superiore nel braccio RAM/PTX (40,7%) rispetto a quello con solo PTX (18,8%). Per quanto riguarda le tossicità legate all'impiego di RAM, vi è stato un significativo incremento



della percentuale di ipertensione di grado 3-4 a sfavore dell'associazione rispetto alla monoterapia (rispettivamente 14,7% vs 2,7%). Le altre tossicità sono state sovrapponibili tra i due bracci di trattamento. Lo studio si prefiggeva di valutare anche la qualità di vita misurata con i questionari dell'EORTC QLQ-C30 e EQ-5D, prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6 settimane. Il tempo al deterioramento (TtD) in ciascuna scala QLQ-C30 è stato definito come un peggioramento di  $\geq 10$  punti (su una scala di 100 punti) rispetto al basale e il TtD del performance status è stato definito come un peggioramento  $\geq 2$ . Dei 655 pazienti, 650 (98%) hanno fornito un questionario basale QLQ-C30 e EQ-5D e 560 (84%) almeno un questionario successivo oltre al basale. Delle 15 scale QLQ-C30, 14 hanno mostrato un HR  $< 1$ , indicando un analogo o più lungo TtD nella qualità di vita a favore del trattamento RAM/PTX. Il trattamento con RAM/PTX si è associato ad un ritardo nel TtD del performance status  $\geq 2$  (HR = 0,798, p=0.0941). I punteggi del questionario EQ-5D sono stati sovrapponibili tra i due bracci di trattamento, permanendo stabili durante il trattamento e peggioravano alla sospensione del trattamento stesso (27).

In un'analisi condotta sulla popolazione europea arruolata nello studio (398 dei 665 totali) e confrontata con i dati di efficacia e tollerabilità della popolazione asiatica, rispetto ai dati della popolazione generale, l'aggiunta di RAM al PTX nella popolazione occidentale ha prodotto un più significativo miglioramento della sopravvivenza globale (HR: 0,726; I.C. 95%: 0,580-0,909; p=0,0050) con un incremento della sopravvivenza mediana di quasi 3 mesi (8,6 mesi versus 5,9 mesi) rispetto all'impiego del solo PTX (27). La neutropenia di grado 3-4 è stata più frequentemente osservata nel braccio RAM/PTX rispetto a quello PTX/placebo (rispettivamente 32,1% vs 14,7%). L'incidenza di neutropenia febbrile non ha mostrato variazioni significative (rispettivamente, 2,6% vs 1,5%).

**Limiti:** Il principale limite di questa analisi è che lo studio originale, in doppio cieco, non era stato disegnato per valutare differenze significative tra le due popolazioni. Un problema correlato è rappresentato dal fatto che una parte dei pazienti è stata arruolata in Asia (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Il vantaggio in termini di sopravvivenza e qualità di vita rispetto ad eventi avversi modesti e gestibili determina un significativo vantaggio a favore del trattamento di chemioterapia di II linea associato alla terapia antiangiogenetica.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco in progressione dopo un trattamento di prima linea o in corso/entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, il trattamento con una combinazione di chemioterapia e terapia antiangiogenetica (ramucirumab e paclitaxel) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione (26)	Forte a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 40:** *Nei pazienti con carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicato l'utilizzo di Ramucirumab in monoterapia in linee successive alla prima?*

Dei 6996 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Lo studio di Fuchs et al. (24) è stato condotto su 355 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoropirimidine. In questo studio di fase III, randomizzato e in doppio cieco, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere ramucirumab in monoterapia o placebo con rapporto di 2:1. I pazienti sono stati arruolati in 29 paesi del Nord, Centro e Sud America, Europa, Asia ed Africa. L'età dei pazienti variava tra i 24 e gli 87 anni. Ramucirumab ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, rispetto al braccio di controllo: 5,2 mesi per il gruppo trattato con ramucirumab rispetto a 3,8 mesi del gruppo trattato con placebo (HR = 0,776; I.C. 95%, 0,603-0,998; p=0,047). A parte la percentuale di ipertensione, prevalente nel braccio ramucirumab (16% vs 8%), non è stata osservata una significativa differenza di eventi avversi tra i due bracci (94% per il ramucirumab vs 88% per il placebo).

**Limiti:** Lo studio REGARD presenta tuttavia il problema di generalizzabilità dei risultati, nonostante il disegno in cieco, per l'eterogeneità della popolazione (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** Il vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ad eventi avversi modesti e gestibili determina un bilancio beneficio/danno moderato a favore del trattamento di II linea con ramucirumab.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti in progressione dopo un trattamento di prima linea o in corso/entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante, il trattamento con ramucirumab in monoterapia può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (24)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

## 11. Terapia dell'anziano

### **Quesito 41: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco avanzato e sottoposti ad intervento chirurgico complicanze e mortalità sono sovrapponibili ai pazienti più giovani?**

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

In uno studio retrospettivo multicentrico condotto in Italia da Biondi e Colleghi (1), 1465 pazienti con adenocarcinoma gastrico sottoposti a gastrectomia con intento curativo (1980-2009) sono stati suddivisi in due gruppi di età: più giovani di 70 anni e  $\geq 70$  anni (anziani). L'obiettivo dello studio era quello di valutare morbilità e mortalità post-operatoria e sopravvivenza nei due gruppi di pazienti. La morbilità e la mortalità post-operatoria nel gruppo di pazienti anziani e giovani sono risultate del 24,8% vs 20,6% e 2,6% vs 3,7%, rispettivamente ( $p=NS$ ). La sopravvivenza a 3 e 5 anni è stata del 66,4% e 58,9% nel gruppo di pazienti giovani e del 50,4% e 38,9% nel gruppo di pazienti anziani: la differenza è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ). Tuttavia, considerando la sopravvivenza cancro-correlata, non vi è stata alcuna significativa differenza tra i pazienti giovani ed anziani (rispettivamente, a 3 e 5 anni, 72,7% e 67,3% versus 69,4% e 63,4%;  $p=NS$ ). Nel gruppo di pazienti anziani, una resezione linfonodale D1 è risultata predittiva di minore mortalità post-operatoria (HR 0,21; 95% CI, 0,08-0,60;  $p=0.003$ ).

Brenkman e Colleghi hanno condotto una analisi retrospettiva su 3794 pazienti sottoposti a gastrectomia per adenocarcinoma gastrico allo scopo di valutare l'influenza del numero di linfonodi esaminati sulla mortalità post-operatoria e sulla sopravvivenza dei pazienti anziani (2). Il periodo di osservazione di questo studio va dal 2006 al 2014 ed è stato effettuato usando i dati del registro tumori olandese. I pazienti sono stati divisi in due gruppi:  $<75$  anni (giovani) e  $\geq 75$  anni (anziani). La popolazione anziana era costituita da 1377 (37%)

pazienti. Il numero mediano di linfonodi esaminati è risultato di 14 (range, 8-22) tra i giovani rispetto a 11 (range, 6-18) nei pazienti anziani ( $p < 0.001$ ). Il numero di linfonodi esaminati è stato considerato: basso se  $< 15$ , intermedio tra 15 e 25, alto se  $> 25$ . Nel gruppo di pazienti anziani, 851 (62%) pazienti avevano un numero di linfonodi esaminati basso, 333 (24%) intermedio, 174 (13%) alto, mentre per 19 (1%) pazienti il dato non era disponibile. Nel gruppo di pazienti giovani, 1180 (49%) pazienti avevano un numero di linfonodi esaminati basso, 707 (30%) intermedio, 462 (19%) alto, mentre per 38 (2%) pazienti il dato non era disponibile.

La mortalità a 30 e 90 giorni è risultata più elevata nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani: mortalità a 30 giorni, 10% vs 3%,  $p < 0.001$ ; mortalità a 90 giorni, 14% vs 5%,  $p < 0.001$ ). L'analisi multivariata ha escluso una associazione tra numero di linfonodi esaminati e mortalità in entrambi i gruppi osservati ( $p > 0.25$ ). La sopravvivenza globale mediana è risultata di 58 mesi per il gruppo di pazienti giovani e di 27 mesi per il gruppo di pazienti anziani. La sopravvivenza mediana dei pazienti anziani in base al numero di linfonodi esaminati basso, intermedio e alto è risultata, rispettivamente, di 26, 26 e 31 mesi ( $p = 0.228$ ), mentre nei pazienti giovani è risultata, rispettivamente, di 61, 58 e 52 mesi ( $p = 0.482$ ). L'analisi multivariata ha dimostrato che nella popolazione anziana un alto numero di linfonodi esaminati è associato ad una migliore sopravvivenza globale (rispetto al basso numero preso come riferimento; HR intermedio: 0,74; 95% CI, 0,62-0,88,  $p < 0.001$ ; HR alto: HR 0,59, 95% CI, 0,45-0,78,  $p < 0.001$ ). Analoghi risultati sono stati evidenziati nella popolazione giovane.

Rausei e Coll. hanno condotto un'analisi retrospettiva (2000-2009) su 1322 pazienti con carcinoma gastrico, non metastatico, con l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della gastrectomia curativa associata alla linfadenectomia allargata (D2) in pazienti anziani e con comorbidità (3). La percentuale di morbilità post-operatoria è risultata del 30,4%. Le complicanze sono state registrate più frequentemente tra i pazienti anziano con comorbidità. Sebbene la morbilità globale dopo linfadenectomia D2 e D1 sia stata simile (rispettivamente, 29,9% e 33,2%), essa aumentava nei pazienti anziani con comorbidità sottoposti a linfadenectomia D2 (39,6%). La linfadenectomia D2 ha permesso di migliorare la sopravvivenza globale e cancro-specifica a 5 anni (rispettivamente, 48,0% vs 37,6% della linfadenectomia D1,  $p < 0.001$ ; 72,6% vs 58,1% della linfadenectomia D1,  $p < 0.001$ ). La linfadenectomia D2 ha migliorato in modo significativo la

sopravvivenza globale e cancro-specifica a 5 anni in presenza di linfonodi metastatici (29,7% vs 21,2% in caso di linfadenectomia D1,  $p = 0.008$ ; 47,5% vs 30,6% in caso di linfadenectomia D1,  $p = 0.001$ ).

**Limiti:** Il maggior limite di questi studi è la natura retrospettiva delle analisi con i relativi problemi di bias di selezione.

**Bilancio beneficio/danno:** Come ci si può aspettare, nel gruppo di pazienti anziani la mortalità non correlata a cancro è più elevata rispetto alla popolazione più giovane, legittimando l'ipotesi che l'età non influenzi la prognosi dei pazienti con carcinoma gastrico. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi determina un modesto beneficio a favore del trattamento chirurgico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma dello stomaco, in particolare se presenti comorbidità, l'intervento di gastrectomia associata a una linfadenectomia D1 può essere preso in considerazione come opzione terapeutica, con un adeguato controllo delle complicanze post-intervento. (1-3)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 42 GRADE:** *Dovrebbe un approccio perioperatorio con schema FLOT o combinazione a 2 farmaci vs chirurgia previa valutazione geriatrica essere utile per pazienti elderly (>75anni), affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operabile*

**RACCOMANDAZIONE:** In pazienti elderly (>75 anni), affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operabile, previa valutazione geriatrica multidimensionale un approccio perioperatorio con schema FLOT o combinazione a due farmaci (prima e dopo la chirurgia) vs. chirurgia può essere preso in considerazione.

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

Nello studio MAGIC, Cunningham et al. hanno randomizzato 503 pazienti affetti da carcinoma gastrico e del tratto distale dell'esofago con malattia operabile a ricevere la sola chirurgia oppure 3 cicli di chemioterapia preoperatoria secondo schema ECF (epirubicina, cisplatino, 5-fluorouracile), chirurgia ed ulteriori 3 cicli ECF (4). I risultati dello studio depongono per un vantaggio a favore del gruppo di pazienti trattato con chemioterapia perioperatoria rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza globale (sopravvivenza a 5 anni 36% vs 23%, rispettivamente;  $HR=0,75$ ; 95% CI, 0,60-0,93;  $p=0.009$ ), sopravvivenza libera da progressione ( $HR=0,66$ ; 95% CI, 0,53-0,81;  $p<0.001$ ) e percentuale di chirurgia con carattere di radicalità (79,3% vs 70,3%,  $p=0.03$ ). In una analisi per sottogruppo in base all'età (mediana 62 anni, range 23-85), non è stata dimostrata alcuna interazione significativa tra i diversi gruppi di età (<60 anni, 60-69 anni,  $\geq 70$  anni;  $p$  for trend = 0.43). Più recentemente Al-Batran et al. hanno dimostrato la superiorità di un trattamento perioperatorio con regime

FLOT rispetto a ECF/ECX (5). L'età mediana dei pazienti inclusi nel braccio sperimentale è di 62 anni, con un range interquartile di 54-69 anni. La percentuale di pazienti con età maggiore o uguale a 70 anni è stata del 24%. All'analisi di sottogruppo il beneficio di FLOT in termini di OS rispetto a ECF/ECX appare sovrapponibile nelle diverse classi di età esplorate (<60 anni, 60-69 anni, ≥70 anni), con un test di interazione non significativo (P=0.9402).

Dalla revisione sistematica della letteratura sono inoltre emersi 2 studi retrospettivi tedeschi che hanno analizzato il ruolo della chemioterapia perioperatoria nella real-practice, al di fuori di studi clinici randomizzati controllati (6-7).

Nell'analisi di Bauer et al (6) su 130 pazienti dal 2008 al 2016 la mediana di età è stata di 66 anni con 8 pazienti con età superiore ai 75 anni sottoposti a chemioterapia perioperatoria con schema ECX o FLOT vs 45 pazienti con età superiore ai 75 anni indirizzati a chirurgia upfront. La sopravvivenza globale a 5 anni nel gruppo trattato con chemioterapia preoperatoria è stata del 40% mentre con sola chirurgia del 29%.

Non si è evidenziata alcuna differenza significativa nel tempo di sopravvivenza tra il sottogruppo di pazienti anziani (≥ 75 anni) e quelli più giovani (<75 anni) (P = 0,855).

Nell'analisi retrospettiva di Kuhnle et al (7) il target di età per individuare i pazienti elderly è stato posto a 70 anni. Su 81 pazienti considerati, la media di età è stata di 67 anni (44-94 anni) e 42 di questi sono stati trattati con chemioterapia perioperatoria con regime ECF o FLOT. Si è confermato un beneficio in termini di sopravvivenza a 5 anni del 12% nel gruppo trattato con chemioterapia perioperatoria ma non è stata eseguita un'analisi di sottogruppo per età.

#### **Qualità globale delle prove**

La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: detection bias, indirectness e imprecisione delle stime.

#### **Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

#### **Quesito 43: *Nei pazienti anziani con carcinoma dello stomaco operato è indicata la chemioterapia adiuvante?***

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e inclusi.

Nella meta-analisi di Chang e Colleghi (8) è stato valutato il beneficio della chemioterapia adiuvante in 512 pazienti anziani con carcinoma gastrico avanzato randomizzati in 2 studi clinici, CLASSIC (confronto capecitabina/oxaliplatino vs osservazione) (9) e ACTS-GC (confronto S1 vs osservazione) (10). In totale, su 2069 pazienti arruolati, 1045 sono stati randomizzati nel gruppo di controllo e 1049 nel gruppo di trattamento. L'età di 65 anni è stata scelta come cut-off per stabilire l'età anziana. L'HR per la sopravvivenza globale nel gruppo di pazienti anziani rispetto ai più giovani trattati con chemioterapia adiuvante o sola chirurgia

(linfadenectomia D2) è risultata rispettivamente di 0,74 (95% CI, 0,55-1,00;  $p=0.055$ ) e di 0,63 (95% CI, 0,52-0,77;  $p < 0.001$ ), senza nessuna eterogeneità tra il gruppo di pazienti anziani e giovani ( $p$  interaction=0.389). L'HR per la DFS nei pazienti anziani e più giovani è stata rispettivamente di 0,61 (95% CI, 0,46-0,80;  $p < 0.001$ ) e di 0,63 (95% CI, 0,53-0,75;  $p < 0.001$ ) ( $p$  interaction=0.846). La meta-analisi degli studi esaminati ha evidenziato che la chemioterapia adiuvante ha un effetto positivo sulla sopravvivenza globale e sulla DFS rispetto alla sola gastrectomia (OS: HR 0,66; 95% CI, 0,56-0,78;  $p < 0.001$ ; DFS: HR 0,61; 95% CI, 0,53-0,71;  $p < 0.001$ ;  $p$  interaction=0.51). Non è stata osservata alcuna eterogeneità tra i pazienti anziani e più giovani ( $p$  interaction=0.389). Una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata evidenziata in termini di incidenza di leucopenia (RR 12,36; 95% CI, 3,58-42,66;  $p < 0.001$ ) e diarrea (RR 11,96; 95% CI, 2,83-50,59;  $p=0.001$ ). Questa meta-analisi suggerisce che la chemioterapia adiuvante ha un significativo impatto nel ridurre le recidive nei pazienti con carcinoma gastrico, di qualsiasi età, mentre non è stato possibile dimostrare un vantaggio in sopravvivenza globale nel gruppo di pazienti anziani, in realtà confermato solo nei più giovani (8).

**Limiti:** La qualità dell'evidenza è bassa in quanto i dati si riferiscono ad analisi di sottogruppo di due studi con possibile selection bias. Il numero dei pazienti anziani arruolato nei due studi è sottodimensionato per dimostrare un piccolo vantaggio a favore della chemioterapia adiuvante. Gli studi sono stati condotti su una popolazione asiatica (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** La chemioterapia adiuvante può essere valutata con molta cautela nei pazienti anziani con adeguata funzione d'organo e buon performance status (ECOG 0-1). Attenzione va riservata ai pazienti anziani per i quali si decide di impiegare la capecitabina, da riservare nei casi di adeguata funzione renale ed in presenza di caregiver.

Il farmaco S1 utilizzato in uno studio non è approvato in Italia.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma dello stomaco operato, la chemioterapia adiuvante può essere presa in considerazione come opzione terapeutica, in alternativa all'osservazione, con un attento monitoraggio delle tossicità. (8)	Condizionata a favore



COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato

**Quesito 44:** *Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicata la chemioterapia di prima linea, come per la popolazione più giovane?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Trumper et al. hanno condotto una analisi combinata su 1080 pazienti arruolati in 3 studi clinici randomizzati con l'obiettivo di determinare il beneficio della chemioterapia palliativa in pazienti con carcinoma esofago-gastrico di età superiore ai 70 anni rispetto ai pazienti più giovani (11). I pazienti sono stati trattati con i seguenti regimi: epirubicina, cisplatino, 5fluorouracile (ECF); mitomicina, cisplatino, 5fluorouracile (MCF); 5fluorouracile, adriamicina, methotrexate (FAMTX); 5fluorouracile da solo o associato a mitomicina. Dei 1080 pazienti, 257 (23,8%) avevano un'età superiore a 70 anni, dei quali 78 nella fascia 75-79 anni e 19  $\geq$  80 anni. Non sono state registrate significative differenze in termini di tossicità generale e di tossicità di grado 3 e 4 quando si è confrontato il gruppo di pazienti più giovani verso gli anziani. Non sono state registrate significative differenze in termini di tossicità generale e di grado severo tra i due gruppi in studio. I regimi di chemioterapia contenenti cisplatino sono stati interrotti prematuramente nel 49% (41/83) dei pazienti  $\geq$ 70 anni rispetto al 37% (229/619) dei pazienti  $<$ 70 anni ( $p = 0.06$ ). Nei pazienti  $\geq$ 70 anni la dose intensity dei farmaci somministrati è stata del 79,4% rispetto a quella pianificata mentre nei pazienti più giovani è stata dell'87,3% ( $p < 0.0001$ ). La sopravvivenza globale è risultata sovrapponibile tra i due gruppi di età ( $<$ 70 anni vs  $\geq$ 70 anni). La sopravvivenza mediana per i pazienti che hanno ricevuto regimi a base di cisplatino (ECF, MCF) è risultata, rispettivamente, di 8,8 mesi e 7,9 mesi (HR 1,01; 95% CI 0,80-1,29;  $p = 0.920$ ); di 5,2 mesi e 6,6 mesi per i pazienti che hanno ricevuto 5-fluorouracile  $\pm$  mitomicina (HR 0,93; 95% CI, 0,71-1,21;  $p = 0.566$ ); di 6,1 mesi e 5,0 mesi per i pazienti che hanno ricevuto FAMTX (HR 1,50; 95% CI, 0,80-2,83;  $p = 0.14$ ). Anche l'analisi multivariata ha escluso un eventuale ruolo prognostico indipendente dell'età per quanto concerne la sopravvivenza (HR 1,068; 95% CI, 0,97-1,272;  $p = 0.461$ ).

Questo studio ha incluso una minima percentuale di pazienti con carcinoma esofageo. L'analisi ha un limite legato alla minor proporzione di pazienti anziani con malattia metastatica trattati con chemioterapia e la minor frequenza con cui i pazienti anziani hanno ricevuto regimi a base di cisplatino rispetto alla controparte di



pazienti più giovani (43% vs 60%;  $p < 0.001$ ). Inoltre, la trasferibilità dei risultati è condizionata dal fatto che gli schemi di terapia considerati sono oggi desueti. In questi studi i pazienti anziani sono stati arruolati nel rispetto dei criteri di inclusione che raccomandavano l'adeguata funzione d'organo e l'assenza di severe comorbidità.

Jatoi et al. hanno condotto una analisi combinata di 8 studi consecutivi del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) per valutare eventuali differenze di incidenza di eventi avversi e di outcome tra i pazienti con carcinoma esofago-gastrico di età  $\geq 65$  anni o  $< 65$  e sottoposti a chemioterapia palliativa (12). Dei 367 pazienti oggetto dell'analisi, 154 (41,9%) avevano  $\geq 65$  anni (range, 65-86) e 213 sono risultati più giovani (range, 20-64). I pazienti più anziani presentavano una più alta percentuale di ECOG performance status 2-3 (19 vs 8%;  $p < 0.0001$ ). L'incidenza degli eventi avversi è stata superiore tra i pazienti anziani (73% vs 66%,  $p = 0.02$ ), così come l'incidenza di neutropenia (31 vs. 29%;  $p = 0.02$ ), fatigue (15% vs 5%;  $p = 0.01$ ), infezioni (9% vs 4%;  $p = 0.03$ ) e stomatiti (6% vs 1%;  $p = 0.04$ ). L'efficacia misurata in termini di sopravvivenza globale è stata sovrapponibile tra i due gruppi: la sopravvivenza globale è risultata di 6,0 mesi per i pazienti  $\geq 65$  anni rispetto ai 6,7 mesi dei pazienti più giovani di età ( $p = 0.45$ ).

**Limiti:** Questa analisi ha incluso una minima percentuale di pazienti con carcinoma esofageo. I vari studi considerati non sono stati disegnati con l'obiettivo di valutare l'efficacia della terapia nei pazienti anziani. Considerando che i pazienti arruolati possedevano adeguata funzione d'organo in assenza di comorbidità rilevanti, questa analisi combinata potrebbe aver sottostimato quello che avviene nella pratica clinica.

**Bilancio beneficio/danno:** Al momento, non esistono studi di fase III randomizzati che abbiano valutato in pazienti anziani l'efficacia e la tossicità della chemioterapia. Resta anche da definire quali regimi terapeutici possano meglio adattarsi a pazienti anziani che presentano spesso comorbidità ed alterata funzione d'organo. Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi determina un modesto beneficio a favore del trattamento chemioterapico di prima linea.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco, la chemioterapia di	Condizionata a favore

	prima linea può essere presa in considerazione e permette di ottenere gli stessi benefici rispetto ai pazienti più giovani, in assenza di severe comorbidità ed alterata funzione d'organo (11, 12)	
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 45:** *Nei pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gatro-esofagea avanzato è indicato un trattamento chemioterapico a base di oxaliplatino rispetto ad un trattamento a base di cisplatino?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Nello studio del gruppo AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie) di fase III randomizzato condotto su 220 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea e dello stomaco si è voluto dimostrare la superiorità in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) di un trattamento con 5-fluorouracile, acido folinico ed oxaliplatino (FLO) rispetto all'associazione 5-fluorouracile, acido folinico e cisplatino (FLP) (13-14). Si è registrato solo un incremento non significativo della PFS del FLO rispetto al regime FLP (5,8 vs 3,9 mesi;  $p=0.077$ ) e nessuna differenza significativa in sopravvivenza globale (10,7 vs 8,8 mesi, rispettivamente). In un'analisi non pianificata condotta su 94 pazienti anziani (>65 anni) è stato evidenziato un miglioramento del tasso di risposte (FLO 41,3% vs FLP 16,7%;  $p=0.012$ ), della PFS (FLO 6,0 mesi vs FLP 3,1 mesi;  $p=0.029$ ) e della sopravvivenza globale (FLO 13,9 mesi vs FLP 7,2 mesi; log-rank test,  $p=0.081$ ; Wilcoxon test,  $p=0.02$ ). Inoltre, il regime FLO è stato gravato da minore tossicità di qualsiasi grado rispetto allo schema FLP in termini di anemia (54% vs 72%), nausea (53% vs 70%), vomito (31% vs 52%), alopecia (22% vs 39%), fatigue (19% vs 34%), nefrotossicità (11% vs 34%), eventi tromboembolici (0,9% vs 7,8%) e di eventi avversi seri correlati al trattamento (9% vs 19%). Lo schema FLP ha evidenziato una minore neurotossicità (22% vs 63%) rispetto allo schema FLO. Nei pazienti anziani, il trattamento con schema FLP è stato interrotto per tossicità o richiesta del paziente più precocemente rispetto a quanto osservato con lo schema FLO (dopo rispettivamente 1,7 vs 3,3 mesi) ed ha avuto una durata più breve (2,1 mesi vs 5,2 mesi).

**Limiti:** La qualità dell'evidenza è molto bassa in quanto mancano studi dedicati per il quesito specifico nella popolazione anziana e perciò le conclusioni si basano sui risultati di un solo studio prospettico e randomizzato in cui l'endpoint primario (PFS) non è stato raggiunto, mentre il vantaggio in PFS è stato evidenziato

unicamente nella popolazione anziana. Tale analisi, inoltre, non era preordinata e, pertanto, anche la misura del campione dei pazienti anziani non era stata predefinita.

**Bilancio beneficio/danno:** Pur con tali limiti, il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) riportato nello studio AIO, unito alle evidenze nella popolazione globale dello studio REAL2 ed ai dati della metanalisi di confronto tra oxaliplatino e cisplatino (che confermano per oxaliplatino un migliore profilo di tollerabilità e un potenziale significativo, seppur limitato, impatto sull'outcome) determina un beneficio a favore del trattamento chemioterapico a base di oxaliplatino rispetto ad un trattamento a base di cisplatino.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco, un regime chemioterapico contenente oxaliplatino può essere preso in considerazione come opzione terapeutica in alternativa al cisplatino, in associazione a fluoropirimidine (13-14)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

**Quesito 46:** *Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicato un trattamento chemioterapico con capecitabina rispetto ad un trattamento con 5-fluoruracile?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Okines et al. hanno condotto una meta-analisi sui dati raccolti su base individuale dai due studi REAL-2 e ML17032, con l'obiettivo di valutare il ruolo della capecitabina in sostituzione del 5-fluorouracile. L'analisi è stata effettuata su 1318 pazienti (15). La sopravvivenza globale è risultata migliore nei pazienti trattati con capecitabina rispetto alle combinazioni di 5-fluorouracile con un HR di 0.87 (95% CI, 0,77–0,98; p=0.02). Tra i due gruppi di trattamento non è stata evidenziata alcuna differenza in termini di sopravvivenza libera da progressione (HR 0,91; 95% CI, 0,81–1,02; p=0.093). I pazienti di età  $\geq 60$  anni hanno avuto PFS e OS maggiori rispetto ai soggetti di età  $< 60$  anni (HR 0,79 con p=0.000 e HR 0.83 con p=0.0026). Una ulteriore analisi ha mostrato l'aumento del tasso di risposte obiettive con la capecitabina rispetto all'impiego del 5-fluorouracile (odds ratio 1,38; 95% CI, 1,10–1,73; p=0.006) (13). Gli Autori hanno documentato un effetto

positivo sulla sopravvivenza globale a favore dell'impiego della capecitabina nel sottogruppo di pazienti di età  $\geq 60$  anni (HR 0,83; I.C. 95%, 0,73–0,94;  $p=0.0026$ ).

**Limiti:** I limiti di questa meta-analisi risiedono nella natura retrospettiva dei dati relativi ai pazienti anziani e nell'inclusione di pazienti con diversa istologia (adenocarcinomi, carcinomi squamosi) e sede del tumore primitivo (esofago, giunzione esofago-gastrica, stomaco). Inoltre, non sono stati presi in considerazione gli eventi avversi e la tollerabilità.

**Bilancio beneficio/danno:** Nei pazienti anziani con adeguata funzionalità renale e presenza di caregiver per valutazione delle tossicità, l'utilizzo della capecitabina in luogo a 5-fluorouracile può essere considerato.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato, la capecitabina rispetto al 5-fluorouracile può essere presa in considerazione come opzione terapeutica in presenza di care-giver ed in assenza di insufficienza renale (15)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 47:** *Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicata l'aggiunta di docetaxel al trattamento di prima linea con 5-fluorouracile, leucovorin e oxaliplatino?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Nello studio di Al-Batran et al., 143 pazienti di età uguale o superiore a 65 anni ed affetti da carcinoma esofago-gastrico localmente avanzato o metastatico sono stati randomizzati a ricevere 5-fluorouracile infusione, leucovorin ed oxaliplatino (FLO) oppure lo stesso regime associato a docetaxel (FLOT), ogni 2 settimane (11). L'età mediana era di 70 anni. Lo schema FLOT ha riportato un tasso di risposte significativamente superiore rispetto alla combinazione FLO (49,3% versus 27,5%,  $p=0.018$ ), con un miglioramento della PFS più evidente nel sottogruppo di pazienti con malattia localmente avanzata, ma non nei pazienti con malattia metastatica. La tripletta si associa, tuttavia, ad una più elevata incidenza di tossicità di grado 3 e 4 (FLOT 81,9%; FLO 38,6%;  $p<0.001$ ). Inoltre, un maggior numero di pazienti trattati con FLOT ha riportato alopecia (75% vs 21,4%;  $p<0.001$ ), neutropenia (66,7% vs 38,6%;  $p<0.001$ ), leucopenia (73,6% vs 41,4%;  $p<0.001$ ), diarrea (68,0% vs

45.8%;  $p=0.006$ ) e nausea (81.9% vs 68.7%;  $p=0.029$ ). Una analisi dei risultati di qualità della vita condotta su 123 pazienti con questionari valutabili non ha dimostrato differenze tra FLOT e FLO, in particolare non sono state riportate differenze riguardo il tempo al deterioramento definitivo dello stato di salute globale rispetto al basale (12).

**Limiti:** Pur essendo uno studio ad hoc sulla popolazione “elderly”, il numero di pazienti arruolato è di soli 143 per cui difficile trarre conclusioni definitive.

**Bilancio Beneficio/danno:** Vista la maggiore tossicità riscontrata dall’aggiunta di docetaxel a 5-fluorouracile e oxaliplatino in assenza di reale beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica, l’utilizzo della tripletta nel sottogruppo di pazienti “elderly” non è da consigliarsi.

Qualità globale dell’evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato, l’aggiunta del docetaxel ad un trattamento di prima linea con 5-fluoruracile, leucovorin e oxaliplatino non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. (13-14)	Condizionata a sfavore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 48:** *Nei pazienti anziani con carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicata una terapia di seconda linea con Ramucirumab associato a paclitaxel in alternativa al paclitaxel da solo?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Lo studio RAINBOW ha valutato su 665 pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea avanzato, in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoro pirimidine (con o senza antraciclina), l’aggiunta del paclitaxel (PTX) al ramucirumab (RAM) rispetto al paclitaxel (PTX) + placebo (16, 17). I pazienti sono stati arruolati in 27 paesi del nord e sud America, Europa, Asia ed Australia. Questo studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, aveva come obiettivo primario la sopravvivenza globale. La sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga nel braccio PTX/RAM (rispettivamente, mediana 9,6 mesi vs 7,4 mesi; HR 0,807; I.C. 95%: 0,67-0,96;  $p=0,017$ ) rispetto al braccio trattato con il solo PTX. Un

analogo vantaggio per l'associazione è stato conseguito in termini di sopravvivenza libera da progressione (4,4 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,63; I.C.95%: 0,53-0,75;  $p < 0,0001$ ). La percentuale di neutropenia di grado 3-4, non febbrile, è risultata superiore nel braccio RAM/PTX (40,7%) rispetto a quello con solo PTX (18,8%). Per quanto riguarda le tossicità legate all'impiego di RAM, vi è stato un significativo incremento della percentuale di ipertensione di grado 3-4 a sfavore dell'associazione rispetto alla monoterapia (rispettivamente 14,7% vs 2,7%). Le altre tossicità sono state sovrapponibili tra i due bracci di trattamento. La valutazione della qualità di vita attraverso la somministrazione dei questionari dell'EORTC QLQ-C30 e EQ-5D, prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6 settimane, ha permesso di dimostrare un tempo al deterioramento (TtD) in ciascuna scala QLQ-C30 comparabile o più lungo per i pazienti trattati con RAM/PTX. Inoltre, il trattamento con RAM/PTX ha evidenziato prolungamento del TtD del performance status  $\geq 2$  (HR = 0,798,  $p = 0,0941$ ). Dei 665 pazienti, 234 avevano una età  $\geq 65$  anni e 126 (38%) sono stati trattati con RAM/PTX. In questo sottogruppo di pazienti anziani, rispetto alla terapia con solo PTX, l'associazione RAM/PTX ha prolungato in modo non significativo la sopravvivenza globale (rispettivamente, 8,7 vs 10,7 mesi; HR 0,86, 95% CI, 0,63-1,16) ed in modo statisticamente significativo la sopravvivenza libera da progressione (rispettivamente, 2,9 vs 4,6 mesi; HR 0,67, 95% CI, 0,50-0,89). Non è stato possibile dimostrare una significativa interazione del trattamento in base al gruppo di età ( $p = 0,371$  per la sopravvivenza globale;  $p = 0,177$  per la sopravvivenza libera da progressione). Come era prevedibile, la tossicità è stata maggiore nel braccio RAM/PTX rispetto alla monoterapia con PTX senza che siano state registrate differenze tra i due gruppi di età ( $< 65$  anni: 36% vs 16%;  $\geq 65$  anni 49% vs 24%). (18)

**Limiti:** Il principale limite di questa analisi per sottogruppo è che lo studio originale non prevedeva la valutazione dell'efficacia nei due diversi gruppi di età e, pertanto, anche la misura del campione non è stata dimensionata in relazione al quesito. È da considerare che i pazienti anziani arruolati nello studio possedevano adeguata funzione d'organo e non presentavano severe comorbidità.

**Bilancio beneficio/danno:** Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi moderati e ben gestibili determina un beneficio a favore del trattamento chemioterapico di seconda linea a base di ramucirumab.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea con ramucirumab e paclitaxel in pazienti in buone condizioni generali. (16,17,18)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 49: *Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicata una terapia di seconda linea con ramucirumab in monoterapia?***

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 1 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Lo studio REGARD è stato condotto su 355 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco della giunzione gastro-esofagea in progressione dopo una prima linea a base di platino e fluoropirimidine (19). In questo studio di fase III i pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere ramucirumab (RAM) in monoterapia o placebo con rapporto di 2:1. L'età media dei pazienti variava tra 24 e 87 anni. Di questi, 82 (35%) pazienti  $\geq$  65 anni hanno ricevuto RAM rispetto a 46 (39%) pazienti allocati nel braccio di controllo. RAM ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, rispetto al braccio di controllo: 5,2 mesi per il gruppo trattato con RAM rispetto a 3,8 mesi del gruppo trattato con placebo (HR = 0,776; I.C. 95%, 0,603-0,998; p=0,047). A parte la percentuale di ipertensione, prevalente nel braccio ramucirumab (16% vs 8%), non è stata osservata una significativa differenza di eventi avversi tra i due bracci (94% per il RAM vs 88% per il placebo). L'analisi in base all'età dei pazienti (<65 anni vs  $\geq$ 65 anni) ha mostrato un beneficio positivo, non significativo, in termini di sopravvivenza globale a favore dell'impiego di RAM (gruppo <65 anni: HR 0,84, 95% CI, 0.61-1.17; gruppo  $\geq$ 65 anni: HR 0.72, 95% CI 0.47-1.10). Al contrario, la sopravvivenza libera da malattia è stata significativamente migliore nel gruppo trattato con RAM (gruppo <65 anni: HR = 0,45, 95% CI 0,32-0,62; gruppo  $\geq$ 65 anni: HR = 0,49, 95% CI 0,31-0,75).

**Limiti:** Il principale limite di questa analisi per sottogruppo è che lo studio originale non prevedeva la valutazione dell'efficacia nei due diversi gruppi di età e, pertanto, anche la misura del campione non è stata dimensionata in relazione al quesito. È da considerare che i pazienti anziani arruolati nello studio possedevano adeguata funzione d'organo e non presentavano severe comorbidità.

**Bilancio beneficio/danno:** Il vantaggio in termini di outcome (sopravvivenza) rispetto agli eventi avversi moderati e ben gestibili determina un beneficio a favore del trattamento chemioterapico di seconda linea a base di ramucirumab.

<b>Qualità globale dell'evidenza</b>	<b>Raccomandazione Clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Bassa</b>	Nei pazienti anziani con carcinoma della giunzione gastroesofagea o dello stomaco avanzato può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea con ramucirumab soprattutto nei pazienti non eleggibili per un ulteriore trattamento chemioterapico. (19)	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		



## 12. Immunoterapia

Recentemente la caratterizzazione molecolare nell'ambito del progetto The Cancer Genome Atlas (TCGA) ha identificato 4 sottotipi di adenocarcinoma gastrico: tumori EBV positivi, tumori con instabilità micro satellitare, tumori stabili dal punto di vista genomico, e tumori con instabilità cromosomica (122-123). Il sottogruppo di tumori EBV positivi presenta l'amplificazione dei geni JAK2, CD274 e PDCD1LG2. CD274 e PDCD1LG2 codificano PD-L1 (ligando di PD-1, programmed cell death protein-1) e PD-L2 (ligando di PD-2) e ciò suggerisce un ruolo per gli inibitori di PD-1/PD-L1.

PD-L1 risulta iperespresso nel carcinoma gastrico (1-2). Il livello di espressione con immunistochemica si correla con le dimensioni del tumore, l'interessamento linfonodale e la sopravvivenza. L'espressione di PD-1 è significativamente più alta nei pazienti con carcinoma gastrico rispetto ai controlli normali e correla con la progressione di malattia (3).

Lo studio multi-coorte di fase Ib KEYNOTE-012 (4) ha valutato l'efficacia del pembrolizumab, un anticorpo anti-PD-1, in pazienti pretrattati con tumore solido positivi al PD-L1, definito come espresso in  $\geq 1\%$  delle cellule tumorali. In 36 pazienti valutabili con adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea o dello stomaco, le risposte obiettive sono state del 22% (8 risposte parziali; 95% CI 10%–39%) con un profilo di tollerabilità maneggevole ed eventi di grado 3 e 4 presenti nel 13% dei pazienti. Il tempo mediano alla risposta è stato di 8 settimane (range, 7–16 settimane), con una durata media della risposta di 24 settimane (range, da 8+ a 33+ settimane). La mediana di PFS è stata di 1.9 mesi (95% CI, 1,8- 3,5). Non è stata evidenziata alcuna relazione tra espressione di PD-L1 e risposta alla terapia.

L'altro studio (KEYNOTE-028) che ha valutato il pembrolizumab in pazienti fortemente pretrattati ed affetti da carcinoma esofageo o della giunzione gastro-esofagea ha riportato un tasso di risposte del 30%, con una durata mediana della risposta di 15 mesi (range 6-26 mesi) (5).

Lo studio KEYNOTE-059 è uno studio di fase II multi-coorte in pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea metastatico o recidivato. Le 3 coorti prevedevano il trattamento con pembrolizumab + 5-fluorouracile/cisplatino in pazienti naïve, la monoterapia con pembrolizumab in pazienti pretrattati, la monoterapia con pembrolizumab in pazienti naïve con PDL-1 $>1$  sec CPS score. Nella coorte di 259 pazienti

con carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea precedentemente trattato, il tasso globale di risposte obiettive a Pembrolizumab in monoterapia è stato dell'11,6% (2,3% risposte complete). Nei pazienti con tumori PD-L1 positivi (espressione in  $\geq 1\%$  di tumore o cellule stromali), il tasso di risposte obiettive è stato del 15,5%, con il 13,5% di risposte parziali e il 2% di risposte complete. Al contrario, il tasso di risposta obiettiva nei pazienti con tumori PD-L1 negativi è stato solo del 6,4%, con il 2,8% con una risposta completa. Nelle altre 2 coorti sono stati arruolati rispettivamente 25 e 31 pazienti con tassi di risposta del 60% e 25,8% e mediane di durata di risposta di 4,6 mesi e 2,1 mesi. (6-7)

Recentemente sono stati pubblicati 2 studi di fase III con utilizzo del trattamento immunoterapico in associazione alla chemioterapia o in monoterapia in I linea: il KEYNOTE 062 e il CHECKMATE 649(8-9). Nel KEYNOTE-062 sono stati randomizzati 763 pazienti con carcinoma gastrico o gastroesofageo ad uno di questi tre bracci di trattamento: pembrolizumab a 200 mg ogni 3 settimane per un massimo di 2 anni, pembrolizumab più chemioterapia (cisplatino e fluorouracile o capecitabina) o placebo più chemioterapia. Tutti i pazienti avevano CPS PD-L1  $\geq 1$  e il 37% aveva un punteggio  $\geq 10$ . Lo studio aveva un complesso disegno statistico di tipo gerarchico e prevedeva dapprima un confronto di non-inferiorità tra pembrolizumab +/- chemioterapia e solo chemioterapia nelle coorti di pazienti CPS  $\geq 1$  e CPS  $\geq 10$ . In sintesi, rispetto alla chemioterapia, il pembrolizumab single-agent si è dimostrato non inferiore nella popolazione intent-to-treat e ha prodotto il maggior beneficio di sopravvivenza nel gruppo CPS  $\geq 10$ . Specificatamente, in questo sottogruppo di pazienti ad elevata espressione di PD-L1, la sopravvivenza globale a 2 anni è stata del 39% vs 22% per la chemioterapia standard e la sopravvivenza mediana di 17,4 mesi contro 10,8 mesi. Tuttavia, a causa del disegno gerarchico dello studio, questo sottogruppo non è stato analizzato per ai fini della significatività statistica (8).

Ancora più recente e rilevante è la pubblicazione dello studio CHECKMATE 649: studio randomizzato di fase 3 per valutare l'efficacia dell'aggiunta di nivolumab a trattamento chemioterapico di I linea con fluoropirimidina e oxaliplatino in 1581 pz con neoplasia gastrica/gastroesofagea inoperabile. Il trattamento chemio-immunoterapico ha soddisfatto il co-primary endpoint determinando miglioramenti significativi in

termini di OS (HR 0,71 [98,4% CI 0,59–0,86];  $p < 0,0001$ ) e PFS (HR 0,68 [98,8% CI 0,56–0,81];  $p < 0,0001$ ) rispetto alla sola chemioterapia in pazienti con CPS PD-L1  $\geq 5$  ( 955 pazienti totali). (9).

Nel setting del mantenimento dopo I linea di chemioterapia di induzione e' di recente pubblicazione inoltre lo studio Javelin 100 nel quale sono stati randomizzati 499 pazienti con rapporto 1:1 a prosecuzione di chemioterapia di induzione vs mantenimento con avelumab (anticorpo umanizzato anti PDL-1). La mediana di sopravvivenza (primary endpoint) è risultata sovrapponibile nei 2 bracci ( 10,4 mesi vs 10,9 mesi) non evidenziando alcun beneficio dal trattamento immunoterapico di mantenimento (10).

Riguardo alle successive linee di trattamento, nello studio KEYNOTE-061, 592 pazienti con carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea avanzato, in progressione ad una chemioterapia di combinazione contenente platino e fluoropirimidina sono stati randomizzati a ricevere Pembrolizumab (200 mg ogni tre settimane per un massimo di due anni) o paclitaxel in monoterapia (80 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8 e 15 ogni 28 giorni) (11). L'arruolamento inizialmente esteso a tutti i pazienti indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1, è stato successivamente ristretto a quelli con un CPS per PD-L1  $\geq 1$  dopo che un'analisi ad interim aveva suggerito risultati inferiori con pembrolizumab nei pazienti con un CPS  $< 1$ . Limitando l'analisi ai 395 pazienti con un CPS  $\geq 1$ , il pembrolizumab non ha prolungato significativamente la sopravvivenza globale (mediana 9,1 vs 8,3 mesi, HR 0,82, CI 95% 0,66-1,03) e i tassi di risposta obiettiva sono stati simili (16% vs 14%) nei 2 bracci di trattamento. Tuttavia, il profilo degli eventi avversi è stato migliore con pembrolizumab (eventi avversi correlati al trattamento di grado da 3 a 5 nel 14% vs 35%). In un'analisi post hoc, l'efficacia del trattamento con pembrolizumab è stata maggiore nei pazienti con un CPS PD-L1 di 10 o superiore e nei pazienti con tumori MSI-H indipendentemente dal CPS.

Nello studio ATTRACTION-2 ( studio di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco ) si è valutata l'efficacia di nivolumab vs placebo in pazienti asiatici che avevano ricevuto in precedenza 2 o più linee di chemioterapia (12). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere con rapporto 2:1 nivolumab 3mg/kg oppure placebo. L'obiettivo primario è rappresentato dalla sopravvivenza globale. In totale sono stati randomizzati 493 pazienti (nivolumab, 330 pazienti; placebo, 163 pazienti). I pazienti trattati con nivolumab hanno riportato una sopravvivenza mediana di 5.26 mesi (95% IC, 4,60-6,37) mentre quella del gruppo che ha ricevuto placebo

è stata di 4.14 mesi (95% IC, 3,42-4,86) (hazard ratio 0.63; 95% IC, 0,510,78;  $p < 0.0001$ ). Tossicità severa di grado 3-4 è stata riportata in 34 (10%) dei 330 pazienti trattati con nivolumab e 7 (4%) dei 161 pazienti del gruppo placebo.

Nello stesso setting (terza linea di trattamento) l'efficacia di avelumab vs trattamento chemioterapico si è indagata nello studio Javelin 300 (13). In totale 371 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento standard a scelta del clinico (irinotecan o paclitaxel) vs avelumab. Lo studio non ha confermato alcun beneficio nel gruppo sottoposto ad immunoterapia rispetto a quello trattato con chemioterapia standard né in termini di sopravvivenza mediana (4.6 vs 5.0 mesi; HR 1.1 95% CI 0.9-1;  $p = 0.81$ ) e neppure valutato il tempo alla progressione (1,4 vs 2.7 mesi; HR=1.73, 95% CI 1.4-2.2,  $p > 0.99$ ) o il tasso di risposte obiettive (2.2% versus 4.3%) .

Da sottolineare come la ricerca di fattori predittivi di risposta all'immunoterapia abbia evidenziato il chiaro ruolo dell'instabilità microsatellitare: in una recente metanalisi che ha incluso tutti gli studi randomizzati con braccio di controllo attivo prima elencati ( Keynote 061-062, Checkmate 649, Javelin Gastric 100) 123 pazienti su 2545 pazienti arruolati presentavano questa alterazione molecolare (4,8%) (14). In questo sottogruppo di pazienti il rischio di progressione è risultato dimezzato se trattati con immunoterapia vs trattamento standard ( HR 0,57 95% C.I.: 0,33-0,97;  $p 0,04$ ) con una riduzione del rischio di morte del 66% (HR 0,34 95% C.I.: 0,21-0,54).

L'attuale situazione normativa è tale per cui tra tutti gli inibitori di PD-1/PDL-1 nel cancro gastrico e della giunzione gastro-esofagea attualmente FDA ha approvato nivolumab in combinazione alla chemioterapia in I linea di trattamento nella malattia avanzata e pembrolizumab in monoterapia nei pazienti con malattia PDL-1 CPS > 1 già pretrattati con almeno 2 linee di trattamento. Nessuno di tali farmaci è autorizzato in Europa per cui allo stato attuale devono ritenersi ancora oggetto di studio.

### 13. Aspetti nutrizionali

**Prevenzione** L'alimentazione svolge un ruolo importante nella prevenzione e nello sviluppo del tumore gastrico. La riduzione dell'incidenza della patologia è stata attribuita in parte al miglioramento della conservazione dei cibi, ma anche ad un aumento nell'apporto di frutta fresca e verdura nella dieta e ad una riduzione del consumo di alimenti conservati sotto sale. La patologia gastrica può infatti essere prevenibile con una dieta appropriata, come riportato dal World Cancer Research Fund (WCRF) e dall'American Institute for Cancer Research (1). Le evidenze riguardanti l'associazione tra alimentazione e sviluppo di tumore sono tuttavia in continua evoluzione; i più recenti aggiornamenti dei dati relativi al tumore dello stomaco (2) mettono in evidenza come il consumo di 3 o più bevande alcoliche al giorno e di cibo conservato con elevate quantità di sale oltre che l'abitudine tabagica siano associati ad un aumentato rischio (3). In uno studio randomizzato Cinese, sull'uso di integratori a base di aglio e vitamine è stato dimostrato un effetto protettivo nei confronti della mortalità da cancro gastrico, solo nei soggetti non fumatori (3). Il consumo di carne conservata (es. salumi, hot dogs, salsicce etc) è associato ad un aumentato rischio di tumore non-cardias mentre il sovrappeso o l'obesità (con BMI >25) sono associati ad un aumentato rischio di tumore del cardias. Le evidenze sono invece limitate per l'effetto carcinogenico della carne o del pesce grigliato; risulta inoltre indebolito l'effetto protettivo del consumo di frutta precedentemente sottolineato.

**Malnutrizione e prognosi** La malnutrizione nel paziente oncologico è correlata ad un peggioramento della qualità di vita, ad un aumentato rischio di complicanze dei trattamenti medici e chirurgici e ad una minor sopravvivenza (4).

Fra tutte le patologie oncologiche il tumore dello stomaco è il secondo, dopo il pancreas, per prevalenza di malnutrizione (5). Il calo ponderale (WL) ed un ridotto indice di massa corporea (BMI) sono indicatori di malnutrizione e sono fattori prognostici di una ridotta sopravvivenza indipendentemente da sede, stadio e performance status (6). Nel tumore gastrico il calo ponderale è il risultato combinato di una riduzione dell'introito calorico, dovuto alla sede della malattia, e delle alterazioni metaboliche, tipiche della sindrome cachettica, caratterizzata da quadro infiammatorio, anoressia e ridotta massa muscolare, presente

prevalentemente nelle forme più avanzate (7). Un quadro di sarcopenia diagnosticato mediante TAC è presente in circa 1/3 dei pazienti alla diagnosi ed è significativamente associato ad una prognosi peggiore.(8) Un ulteriore calo ponderale si verifica inoltre durante i trattamenti chemioterapici per l'insorgenza di nausea, vomito e disgeusia o in seguito a gastroresezione per senso di ripienezza precoce e malassorbimento.

**Intervento nutrizionale dallo screening alla Nutrizione Artificiale Domiciliare (NAD)** Una diagnosi precoce di malnutrizione o di rischio di malnutrizione ed un intervento tempestivo sono cruciali per migliorare la prognosi e l'iter terapeutico dei pazienti affetti da tumore gastrico. L'intervento nutrizionale comprende una serie di procedure diagnostiche e terapeutiche che hanno come obiettivo il mantenimento o miglioramento dello stato nutrizionale al fine di permettere il completamento dei trattamenti oncologici pianificati e di migliorare la qualità di vita del paziente (9). L'intervento nutrizionale prevede alla diagnosi lo screening del rischio di malnutrizione con strumenti validati (10), e, in presenza di malnutrizione, una valutazione nutrizionale che ne definisca il grado (entità del calo ponderale, SGA, composizione corporea tramite TC). Il primo livello di intervento è il "counseling" nutrizionale e l'eventuale integrazione con supplementazioni orali per garantire l'ottimizzazione dell'alimentazione al fine di coprire il fabbisogno calorico e proteico raccomandato: calorie 25-30 Kcal/Kg peso/die; proteine 1-1.5g /Kg peso/die. In presenza di un'alimentazione per os inferiore al 60% dei fabbisogni, per periodi superiori a 1-2 settimane, è necessario provvedere all'integrazione con la nutrizione artificiale, enterale o parenterale. Compatibilmente con la funzionalità intestinale, la nutrizione enterale deve sempre essere valutata come prima scelta, per l'azione trofica a livello della mucosa intestinale, per il ridotto rischio di complicanze e per il miglior rapporto costo-beneficio (11). La nutrizione parenterale rimane il trattamento di prima scelta in presenza di occlusione intestinale, di sindrome da intestino corto o di grave malassorbimento. Un intervento nutrizionale è spesso necessario in tutte le diverse fasi del trattamento del tumore dello stomaco sia in presenza di malattia resecabile che localmente avanzata, sia in corso di chemio-radioterapia che nella fase perioperatoria. La necessità di un supporto con nutrizione artificiale generalmente è richiesta per periodi prolungati e dovrà quindi essere pianificata al domicilio, condotta da un team nutrizionale competente e regolarmente monitorizzata al fine di prevenire o controllare

eventuali complicanze quali squilibri glicemici, metabolici, carenze vitaminiche, complicanze settiche o meccaniche dell'accesso, e di modulare la quantità e la modalità di somministrazione del supporto nutrizionale (12).

### **Il ruolo dell'oncologo nell'intervento nutrizionale**

E' fondamentale che l'oncologo, sin dal primo contatto raccolga il risultato dello screening nutrizionale, che può essere facilmente somministrato dal personale medico o infermieristico dell'ambulatorio oncologico. In presenza di un elevato rischio o presenza di malnutrizione, ma in assenza di stenosi del tratto GE è indicato attivare un counselling nutrizionale con una dietista dedicata. In presenza di una stenosi del tratto GE, grave malassorbimento o sub occlusione intestinale è necessario supportare il paziente con una nutrizione artificiale che dovrà essere gestita da un medico del team nutrizionale e/o un oncologo con competenze specifiche, e verosimilmente attivata anche al domicilio.

### **Quesito 50: *Nei pazienti con cancro gastrico e della giunzione gastroesofagea è indicato effettuare uno screening nutrizionale prima di ogni intervento?***

Dei 3320 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La malnutrizione o un elevato rischio di malnutrizione nel paziente con tumore gastrico sono fattori prognostici negativi. In uno studio prospettico in 100 pazienti con neodiagnosi di tumore gastrico e candidati a chirurgia resettiva, 36 presentavano un quadro di malnutrizione negativamente correlato alla qualità di vita (13). In pazienti sottoposti a chirurgia un prognostic nutrition index  $\leq 45$ , e/o un quadro di malnutrizione conclamato, sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti di una riduzione dell'OS a 1-3 e 5 mesi in due studi retrospettivi di rispettivamente 632 e 594 pazienti (14-15). Nello studio prospettico di Klute et al, (16) in 184 pazienti con tumore gastroenterico, candidati a prima linea di terapia, la presenza di malnutrizione all'inizio dei trattamenti, ha causato una riduzione della dose iniziale (35%vs 67% nei normonutriti), un completamento del trattamento dell'80% rispetto al pianificato ed una ridotta sopravvivenza (malnutriti mediana 8,5mesi vs non raggiunta nei ben nutriti).

**Limiti:** Il limite di questi studi è rappresentato dalla loro prevalente natura retrospettiva e dall'eterogeneità delle stime.

**Bilancio beneficio/danno:** Lo screening nutrizionale è da raccomandarsi in tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia gastrica prima di effettuare qualunque intervento medico/chirurgico.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Lo screening nutrizionale dovrebbe essere preso in considerazione prima di ogni intervento medico e/o chirurgico al fine di identificare i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione (13-16)	Forte a favore
<b>COI: Dr.ssa Gavazzi astenuta dalla votazione della raccomandazione</b>		

**Quesito 51:** *Nel paziente candidato a gastroresezione è indicata la NE (nutrizione enterale) perioperatoria?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 record è stato recuperato in full-text e incluso.

Nella metanalisi di Xia Yan et al (17), sono stati valutati 30 RCT che includono 3854 pazienti sottoposti a chirurgia gastroenterica. Il supporto con nutrizione enterale ha dimostrato essere superiore alla nutrizione parenterale nel ridurre le complicanze postoperatorie (infettive: RR 1.8 p <0,00001; non infettive RR 1.65 p<0.0003; infezioni respiratorie RR1.94 p<0,0001) e la durata della degenza post-operatoria (RR 1.44 p<0.00001), ma non la mortalità RR1.06 p=0,87). La recente meta-analisi di Fan Xin Review Fan Xin 2019(19), ha analizzato 14 studi, che includono 1858 pazienti, riporta gli effetti superiori della NE rispetto alla NP sui parametri immunologici, CD3,CD4,CD4/CD8, NK>; nutrizionali, prealbumina ed albumina e overall survival (RR0.73 p=0.006).(18)

**Limiti:** Potenziali bias di selezione sono stati rilevati in 1 studio mentre in 2 studi sono stati evidenziati potenziali detection bias.

**Bilancio Beneficio/danno:** Con i dati a nostra disposizione, la scelta di una nutrizione enterale perioperatoria potrebbe essere da preferirsi rispetto alla nutrizione parenterale per il miglioramento del decorso ospedaliero del paziente.



Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nel paziente candidato a gastroresezione la nutrizione enterale perioperatoria può essere presa in considerazione come opzione di prima scelta (17-18)	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

**Quesito 52:** *Nel paziente sottoposto a gastroresezione può essere indicata la prosecuzione della nutrizione enterale a domicilio?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La nutrizione enterale può essere facilmente proseguita al domicilio, favorendo così un miglior controllo del peso corporeo nei 3-6 mesi post chirurgici (19). Nello studio randomizzato di Gavazzi et al (20) settantanove pazienti sono stati randomizzati; 38 hanno continuato la nutrizione enterale a casa e 41 pazienti hanno ricevuto solo consulenza nutrizionale. Dopo 2 mesi, i pazienti con supporto enterale hanno mantenuto il loro peso corporeo medio, mentre i restanti pazienti hanno mostrato una perdita di peso di 3,6 kg. I pazienti supportati da nutrizione enterale hanno inoltre avuto maggiori probabilità di completare la chemioterapia come previsto (48% contro 34%). La prosecuzione della nutrizione enterale ha garantito un adeguato introito calorico e proteico, il mantenimento del peso corporeo e ha permesso di completare il programma di chemioterapia adiuvante in una percentuale significativamente maggiore di pazienti.

**Limiti** Il numero dei pazienti randomizzati è stato molto limitato (79 totali) e rimane un'esperienza monocentrica seppur randomizzata controllata.

**Bilancio Beneficio/danno** La prosecuzione della nutrizione enterale dopo intervento di gastrectomia è da consigliarsi in quanto ha garantito un adeguato introito calorico e proteico, il mantenimento del peso corporeo e ha permesso di completare il programma di chemioterapia adiuvante in una percentuale significativamente maggiore di pazienti.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nel paziente gastrectomizzato, la nutrizione enterale proseguita al domicilio può essere presa in considerazione, al fine di garantire il mantenimento del peso corporeo e di facilitare il completamento della chemioterapia adiuvante (19-20)	Condizionata a favore
<b>COI: Dr.ssa Gavazzi astenuta dalla votazione della raccomandazione</b>		

**Quesito 53:** *Nei pazienti con carcinoma gastrico candidati a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante è indicato il counseling nutrizionale per ottimizzare l'assunzione calorico/proteica e limitare il calo ponderale?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La metanalisi di Baldwin et al. (21) analizza l'impatto del counseling nutrizionale in 13 RCT che includono 1414 pazienti, dimostrando un impatto significativo sull'aumento dell'assunzione calorica (432 Kcal/d 95% CI=172-693 p=0.01), del peso corporeo (differenza Kg 1.86 95% CI0.25-3.47 p=0.02 e della qualità di vita, ma non sulla sopravvivenza RR = 1.06, 95%CI 0.92-1.22 p=43. Risultati simili sono stati dimostrati anche in un RCT con 341 pazienti con tumore solido ed età >70 anni (22)

**Limiti:** La qualità degli studi presenti nella metanalisi è molto varia con notevole eterogeneità clinica. I pazienti arruolati nei diversi studi presentano differenti neoplasie (cervicofacciali, toraciche, addominale) in differente stadio (sia malattia localizzata che sistemica). Anche il trattamento proposto è stato differente nei diversi studi (solo integratori vs integratori e supporto alimentare).

**Bilancio Beneficio/danno:** Una corretta presa in carico del paziente con neoplasia gastrica in corso di trattamento chemioterapico non può prescindere da un counseling nutrizionale.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Durante la chemioterapia neoadiuvante o adiuvante per ottimizzare l'assunzione calorico/proteica e limitare il calo ponderale il counseling nutrizionale può essere preso in considerazione come prima opzione (18-19)	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

**Quesito 54:** *Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato candidati a chemioterapia che assumono meno del 60% del fabbisogno calorico/proteico con la sola alimentazione orale per periodi superiori a due settimane è indicata la NAD (nutrizione artificiale domiciliare)?*

Dei 3942 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Lo studio prospettico di Senesse et al, in cui è stato analizzato l’impatto della Nutrizione Parenterale Domiciliare (NPD) in 370 pazienti con tumori del tratto gastroenterico, ha dimostrato un significativo miglioramento dello stato nutrizionale (incremento ponderale del 2,7%  $p < 0.001$ ) e della qualità di vita (Global QoL 48,9 vs 50.3  $p = 0.007$ ) (20). In 347 pazienti con tumore gastrico localmente avanzato, sottoposti a chemioterapia e analizzati retrospettivamente da Qiu M et il supporto nutrizionale ha migliorato lo stato nutrizionale nel 30% dei pazienti malnutriti ed in questo gruppo di pazienti ha migliorato anche la sopravvivenza (21). Tuttavia, è necessario che la NPD sia condotta da un team nutrizionale ed il paziente sia regolarmente monitorizzato al fine di prevenire e/o controllare eventuali complicanze metaboliche ed infettive.

**Limiti:** Lo studio in oggetto non è randomizzato ed ha considerato solo pazienti in stadio IV.

**Bilancio Beneficio/danno:** La nutrizione parenterale domiciliare è da considerarsi in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia per carcinoma gastrico avanzato che non assumono un adeguato apporto calorico/proteico con la sola alimentazione per os.

Qualità globale dell’evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La NPD può essere presa in considerazione nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato sottoposti a chemioterapia e che non assumono un adeguato apporto calorico/proteico con la sola alimentazione orale (20-21).	Condizionata a favore
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

## 14. Multidisciplinarietà

**Quesito 55 GRADE: Dovrebbe l'approccio multidisciplinare dell'iter diagnostico-terapeutico vs la gestione da parte del singolo specialista essere utilizzato per soggetti con nuova diagnosi di neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea?**

**RACCOMANDAZIONE:**

**L'approccio multidisciplinare dell'iter diagnostico-terapeutico vs la gestione da parte del singolo specialista può essere preso in considerazione per soggetti con nuova diagnosi di neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea contenente docetaxel dovrebbe essere utilizzato**

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

In un'epoca dove vari specialisti sono coinvolti nella gestione del paziente con neoplasia gastrica, la gestione multidisciplinare condivisa degli step diagnostici e terapeutici del paziente è importante per un migliore outcome (1-4). Non è possibile definire sulla base di dati di letteratura il timing ottimale per la valutazione multidisciplinare del paziente; tuttavia visto l'impatto sull'outcome della strategia di trattamento multimodale e la possibilità di aumentare il numero di candidati a tali trattamenti con la discussione multidisciplinare, è auspicabile che tali casi siano discussi al momento della prima diagnosi per poter pianificare gli esami di staging e l'iter terapeutico più appropriati per ogni singolo paziente.

Dopo discussione all'interno del panel si condivide la centralità dell'approccio multidisciplinare pur non avendo evidenze in letteratura con cui giudicare le possibili problematiche della gestione multispecialistica rispetto a quella incentrata sul singolo specialista.

**Qualità globale dell'evidenza**

La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per rischio di distorsione.

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

## 15. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

**Quesito 56:** *Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?*

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	<b>Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"</b>	Forte a favore (ove disponibile un team di cure palliative)  Condizionata a favore (ove non disponibile un team di cure palliative)
<b>COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato</b>		

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

## 16. Bibliografia

### Capitolo 2 Dati Epidemiologici

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403.
2. Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, et al. Survival for oesophageal, stomach and small intestine cancers: results from EUROCORE-5. *Eur J Cancer* 2015;51(15):2144-57.
3. Associazione Italiana di Oncologia Medica AIOM. I numeri del cancro in Italia. Available from: [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020\\_NumeriCancro-operatori.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_NumeriCancro-operatori.pdf)

### Capitolo 3 Prevenzione e sorveglianza

1. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:177-241.
2. Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017;30:1-10.
3. Rugge M, Genta RM, Graham DY, et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut* 2016; 65: 721-725.
4. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51:365-388.
5. González CA, Pardo ML, Liso JM, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, Sala N, Capella G, Sanz-Anquela JM. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer* 2010;127:2654-2660.
6. Zhou, L., Lin, S., Ding, S. et al. Relationship of *Helicobacter pylori* eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. *Chinese medical journal*; 2014.
7. Wong, B. C., Zhang, L., Ma, J. L. et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. *Gut*; Jun 2012.
8. Wong, B. C., Lam, S. K., Wong, W. M. et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama*; Jan 14 2004.
9. Mera, R. M., Bravo, L. E., Camargo, M. C. et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*; Jul 2018.
10. Ma, J. L., Zhang, L., Brown, L. M. et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*; Mar 21 2012.
11. Li, W. Q., Zhang, J. Y., Ma, J. L. et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *Bmj*; Sep 11 2019.
12. Leung, W. K., Lin, S. R., Ching, J. Y. et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*; Sep 2004.
13. Correa, P., Fontham, E. T., Bravo, J. C. et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Journal of the National Cancer Institute*; Dec 6 2000.
14. Choi, I. J., Kim, C. G., Lee, J. Y. et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med*; Jan 30 2020.
15. Saito D, Boku N, Fujioka T et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: Endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-Study): A randomized multi-center trial. *Gastroenterology*; 2005.
16. Fukase, K., Kato, M., Kikuchi et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; Aug 2 2008.
17. Choi, J. M., Kim, S. G., Choi et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*; Sep 2018.
18. Choi, I. J., Kook, M. C., Kim, Y. I. et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*; Mar 22 2018

19. You, W. C., Brown, L. M., Zhang, L et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *Journal of the National Cancer Institute*; Jul 19 2006.
20. Sung JJ, Lin SR, Leung WK et al. Does eradication of *H. pylori* prevent deterioration of gastric atrophy and intestinal metaplasia?. *Gastroenterology*; 2002.
21. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009;95:13-22.
22. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med* 2016;31:1042-1053
23. De Francesco V, Bellesia A, Ridola L, et al. First-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a critical reappraisal of updated guidelines. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(4):373-9.
24. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Dig Liver Dis.* 2015;47(11):903-12.

#### Capitolo 4 Familiarità ed ereditarietà

1. Sinicrope FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 764-773.
2. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet.* 2015; 52(6): 361-374.
3. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroentrol* 2015; 110: 223-262.
4. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30: 1558-1571.
5. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome: *CDH1* mutations and beyond. *JAMA Oncol* 2015; 1: 23 - 32.
6. Lecuit T, Yap AS. E-cadherin junctions as active mechanical integrators in tissue dynamics. *Nat Cell Biol* 2015; 17: 533 - 539.
7. Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, et al. An  $\alpha$ -E-catenin (*CTNNA1*) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013; 229: 621 - 629.
8. Carneiro F, Guilford P, Oliveira C, van der Post R. Hereditary diffuse gastric cancer. WHO Classification of Tumours Editorial Board Digestive system tumours, 5th edn. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019.
9. Roberts ME, Ranola JMO, Marshall ML, et al. Comparison of *CDH1* penetrance estimates in clinically ascertained families vs families ascertained for multiple gastric cancers. *JAMA Oncol* 2019; 5: 1325.
10. Xicola RM, Li S, Rodriguez N, et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic *CDH1* variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet* 2019; 56: 838 - 843.
11. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): e386-e397.
12. Goud, H. K., Mehkari, Z., Mohammed, L. et al. Significance of E-cadherin Gene Mutations in Patients With Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*; Sep 12 2020.
13. Seevaratnam, R., Coburn, N., Cardoso, R. et al. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer*; Sep 2012.
14. Kaurah, P., MacMillan, A., Boyd, N et al. Founder and recurrent *CDH1* mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Jama*; Jun 6 2007.
15. Brooks-Wilson, A. R., Kaurah, P., Suriano, G. et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet*; Jul 2004.
16. Lynch, H. T., Silva, E., Wirtzfeld, D. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *The Surgical clinics of North America*; Aug 2008.
17. Gayther, S. A., Gorringe, K. L., Ramus, S. J. et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Research*; Sep 15 1998.
18. Richards, F. M., McKee, S. A., Rajpar, M. H. et al. Germline E-cadherin gene (*CDH1*) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet*; Apr 1999.
19. Roviello, F., Corso, G., Pedrazzani, C. et al. High incidence of familial gastric cancer in Tuscany, a region in Italy. *Oncology*; 2007.
20. Roviello, F., Corso, G., Pedrazzani, C. et al. Hereditary diffuse gastric cancer and E-cadherin: description of the first germline mutation in an Italian family. *Eur J Surg Oncol*; May 2007.
21. Suriano, G., Yew, S., Ferreira, P. et al. Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res*; Aug 1 2005.



22. Yoon, K. A., Ku, J. L., Yang, H. K. et al. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet*; 1999.
23. Zylberberg, H. M., Sultan, K., Rubin, S.. Hereditary diffuse gastric cancer: One family's story. *World J Clin Cases*; Jan 16 2018.
24. Yelskaya, Z., Bacares, R., Salo-Mullen, E. et al. CDH1 Missense Variant c.1679C>G (p.T560R) Completely Disrupts Normal Splicing through Creation of a Novel 5' Splice Site. *PLoS ONE*; 2016.
25. Caggiari, L., Miolo, G., Canzonieri, V. et al. A new mutation of the CDH1 gene in a patient with an aggressive signet-ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer Biol Ther*; Apr 3 2018.
26. Shepard, B., Yoder, L., Holmes, C.. Prophylactic Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *ACG Case Rep J*; Aug 2016.
27. Gjyshi, O., Vashi, P., Seewald, L. et al. Therapeutic and prophylactic gastrectomy in a family with hereditary diffuse gastric cancer secondary to a CDH1 mutation: a case series. *World J Surg Oncol*; Jul 14 2018.
28. de Campos, E. C., Ribeiro, S., Higashi, R. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: laparoscopic surgical approach associated to rare mutation of CDH1 gene. *Arq Bras Cir Dig*; Apr-Jun 2015
29. Black, M. D., Kaneshiro, R., Lai, J. I. et al. Hereditary diffuse gastric cancer associated with E-cadherin germline mutation: a case report. *Hawaii J Med Public Health*; Jul 2014.
30. Herráiz, M., Valentí, V., Sola, J. et al. Hereditary diffuse gastric cancer: strategies to reduce tumoral risk. *Rev Esp Enferm Dig*; Jun 2012.
31. Keller, G., Vogelsang, H., Becker, I. et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol*; Aug 1999.
32. Haverkamp, L., van der Sluis, P. C., Ausems, M. G. et al. Prophylactic Laparoscopic Total Gastrectomy with Jejunal Pouch Reconstruction in Patients Carrying a CDH1 Germline Mutation. *J Gastrointest Surg*; Dec 2015.
33. Stoffel EM, Maangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2014; 33: 209-217.
34. Engel C, Loeffler M, Steinke V, et al. Risks of Less Common Cancers in Proven Mutation Carriers with Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4409-4415.

## Capitolo 5 Inquadramento diagnostico

1. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 5): v38-v49.
2. Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition.
3. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
4. In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8<sup>th</sup> edition of the AJCC TNM staging system for gastric cancer using the national cancer database. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(12): 3683-91.
5. Mocellin S, Marchet A, Nitti D. EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:1122-34.
6. Mazzei MA, Bagnacci G, Gentili F, Capitoni I, Mura G, Marrelli D, Petrioli R, Brunese L, Cappabianca S, Catarci M, Degiuli M, De Manzoni G, De Prizio M, Donini A, Romario UF, Funicelli L, Laghi A, Minetti G, Morgagni P, Petrella E, Pittiani F, Rausei S, Romanini L, Rosati R, Ianora AAS, Tiberio GAM, Volterrani L, Roviello F, Grassi R. Structured and shared CT radiological report of gastric cancer: a consensus proposal by the Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) and the Italian Society of Medical and Interventional Radiology (SIRM). *Eur Radiol*. 2021 Aug 12:1–12. doi: 10.1007/s00330-021-08205-0. Epub ahead of print. PMID: 34383148; PMCID: PMC8359760.
7. De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacomuzzi S, Graziosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, SgROI G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F. The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment: 2015. *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):20-30. doi: 10.1007/s10120-016-0615-3. Epub 2016 Jun 2. PMID: 27255288.



8. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese classification of gastric cancer: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12.
9. Renzulli M, Clemente A, Spinelli D, et al. Gastric Cancer Staging: Is It Time for Magnetic Resonance Imaging?. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1402. Published 2020 May 29. doi:10.3390/cancers12061402.
10. Morgagni P, Bencivenga M, Colciago E, Tringali D, Giacomuzzi S, Framarini M, Saragoni L, Mura G, Graziosi L, Marino E, Fumagalli Romario U, Baiocchi G, Moretti A, Rossi V, Verlatto G. Limited Usefulness of 18F-FDG PET/CT in Predicting Tumor Regression After Preoperative Chemotherapy for Noncardia Gastric Cancer: The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) Experience. *Clin Nucl Med*. 2020 Mar;45(3):177-181. doi: 10.1097/RLU.0000000000002911. PMID: 31977470.
11. Leake PA, Cardoso R, Seevaratman R, et al. A systematic review of the accuracy and indication for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15(sup 11):S38-47.

## Capitolo 6 Correlazioni clinico-biologiche

1. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202-9.
2. Shah MA, Khanin R, Tang L, et al. Molecular classification of gastric cancer: a new paradigm. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2693-701.
3. Bittoni A, Scartozzi M, Giampieri R, et al. Clinical evidence for three distinct gastric cancer subtypes: time for a new approach. *PLoS One*. 2013;8(11):e78544.

## Capitolo 7 Chirurgia

1. Fujiyoshi T, Miyahara R, Funasaka K, et al. Utility of linked color imaging for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1248-58.
2. Suzuki T, Kitagawa Y, Nankinzan R, et al. Early gastric cancer diagnostic ability of ultrathin endoscope loaded with laser light source. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1378-86.
3. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic submucosal dissection: indications and application in Western endoscopy practice. *Gastroenterology* 2018; 154:1887–1900.
4. Park YM, Cho E, Kang HY, et al. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2011;25(8):2666-77.
5. Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2006;41:929-42.
6. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:338-47.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer* 2011;14:113-23.
8. Pessorusso FCS, Felipe-Silva A, Jacob CE, et al. Risk assessment of lymph node metastases in early gastric adenocarcinoma fulfilling expanded endoscopic resection criteria. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(6):912-8.
9. Yoshimizu S, Yamamoto Y, Horiuchi Y, et al. A suitable marking method to achieve lateral margin negative in endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endosc Int Open*. 2019;07:E274–E281.
10. Li h, Feng LQ, Bian YY, et al. Comparison of endoscopic submucosal dissection with surgical gastrectomy for early gastric cancer: An updated meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(2):161-71.
11. Daoud DC, Suter N, Durand M, et al. Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(23):2518-36.
12. Repici A, Zullo A, Hassan C, et al. Endoscopic submucosal dissection of early gastric neoplastic lesions: a Western series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(11):1261-4.
13. Repici A, Pagano N, Hassan C, et al. Endoscopic submucosal dissection of gastric neoplastic lesions in patients with liver cirrhosis: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:303-7.
14. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five-year survival rates in a multicenter randomized italian trial. *Ann Surg*. 1999;230:170-8.

15. Buhl K, Schlag P, Herfarth C. Quality of life and functional results following different types of resection for gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 1990;16:404-9.
16. Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, et al. Prognostic impact of resection margin involvement advanced gastric cancer: a 15-year experience at a single institute. *J Surg Oncol.* 2007;5:461-8.
17. Piessen G, Triboulet JP, Mariette C. Reconstruction after gastrectomy: which technique is best? *J Visc Surg.* 2010;147:273-83.
18. Csendes A, Burgos AM, Smok G, et al. Latest results (12-21 years) of a prospective randomised study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcer. *Ann Surg.* 2009;249:189-94.
19. Liu XF, Gao ZM, Wang RY, et al. Comparison of Billroth I, Billroth II, and Roux-en-Y reconstructions after distal gastrectomy according to functional recovery: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(17):7532-42.
20. Kun Yang J, Xin-Zu Chen, Jian-Kun Hu, et al. Effectiveness and safety of splenectomy for gastric carcinoma: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5352-9.
21. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg.* 2017;265(2):277-83.
22. Zhang CH, Zhan WH, He YL, et al. Spleen preservation in radical surgery for gastric cardia cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1312-9.
23. McCulloch P, Nita M, Kazi H, et al. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg.* 2005;92:5-13.
24. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg.* 2007;245:543-52.
25. Han DS, Suh YS, Kong SH, et al. Nomogram predicting long-term survival after D2 gastrectomy for gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:3834-40.
26. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY.: Springer, 2010.
27. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. Validation of the new AJCC TNM staging system for gastric cancer in a large cohort of patients (n = 2,155): Focus on the T category. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37:779-85.
28. Mocellin S, Nitti D. Lymphadenectomy extent and survival of patients with gastric carcinoma: A systematic review and meta-analysis of time-to-event data from randomized trials. *Cancer Treatment Reviews* 2015;41:448-54.
29. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12(8):1964.
30. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Gastric Cancer Study Group. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 2014;101(2):23-31.
31. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:453-62.
32. Nitti D, Marchet A, Mammano E, et al. Extended lymphadenectomy (D2) in patients with early gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(8):875-81.
33. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel lymph node navigation surgery for early stage gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5685-93.
34. Kim W, Kim HH, Han SU, et al. Decrease morbidity of laparoscopic distal gastrectomy compared with open distal gastrectomy for Stage I gastric cancer. Short-term outcomes from a Multicenter randomized controlled trial (KLASS-01). *Ann Surg.* 2016;263:28-35.
35. Kim HH, Han SU, Kim MC, et al. Effect of laparoscopic distal gastrectomy vs open distal gastrectomy on long-term survival among patients with stage I gastric cancer: The KLASS-01 randomized clinical trial. *Jama Oncol.* 2019;5(4):506-13.
36. Lee JH, Nam BH, Ryu KW, et al. Comparison of the long term results of patient who underwent laparoscopy versus open distal gastrectomy. *Surg Endosc.* 2016;30:430-6.
37. Hyung WJ, Yang HK, Park YK et al. Long-term outcomes of laparoscopic distal gastrectomy for locally advanced gastric cancer: the KLASS-92-RCT randomized clinical trial. *J.Clin.Oncol.* 202 Oct 1; 38(28): 3304-3313.
38. Kim HH, Han SU, Hyung WJ, et al. Long-term results of laparoscopic gastrectomy for Gastric Cancer: a large-scale case-control and case-matched Korean multicentric study. *JCO* 2014;32:627-33.
39. Chen K, Pan Y, Cai JQ, et al. Totally laparoscopy gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of outcomes compared with open surgery. *World J Gastroenterology* 2014;20:15867-78.
40. Chen XZ, Wen L, Rui YY, et al. Long term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(4):e454.
41. Park YS, Son SY, et al. Eleven-year experience with 3000 cases of laparoscopic gastric cancer surgery in a single institution: analysis of postoperative morbidities and long-term oncologic outcomes. *Surg Endosc.* 2016;30:3965-75.

42. Park YK, Yoon HM, Kim YW, et al. Laparoscopy-assisted versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: results from a randomized phase II multicenter clinical trial (COACT 1001). *Ann Surg.* 2018;267(4):638-45.
43. Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, et al. Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study. *J Am Coll Surg.* 1997; 184:16-22.
44. Martin RC II, Jaques DP, Brenna MF, et al. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg.* 2002;236:159-65.
45. Jeong O, Choi WY, Park YK. Appropriate selection of patients for combined organ resection in case of gastric carcinoma invading adjacent organs. *J Surg Oncol.* 2009;100:115-20.
46. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer. An Italian multicenter observational study. *JAMA Surg.* 2013;148:353-60.
47. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
48. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial.
49. Angeles A, Estrella JS, Badgwell B, et al. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Oncolog.* 2017;15(1):123.
50. Blackham AU, Swords DS, Levine EA, et al. Is linitis plastica a contraindication for surgical resection: a multi-institution study of the US gastric cancer collaborative. *Ann Surg. Oncol.* 2016;23(4):1203-11.
51. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):309-18.
52. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric cancer.* 2016;19(2): 329-38.
53. Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis. *Br J Surg.* 2014;101(6): 653-60.
54. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G, et al. Influence of surgical resection of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma on long-term survival: systematic review and pooled analysis. *Ann Surg* 2016;263(6):1092-101.
55. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study on 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2370-7.
56. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol.* 2011; 104:692-8.
57. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1575-81.
58. Roviello F, Caruso S, Neri A, et al. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:1309-16.
59. Lim Jh, Lee DH, Shin CM, et al. Clinicopathological features and surgical safety of gastric cancer in elderly patients. *J Korean Med Sci.* 2014;29(12):1639-45.
60. Biondi A, Cananzi FC, Persiani R, et al. The road to curative surgery in gastric cancer treatment: a different path in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2012;215:858-67.
61. Pan Y, Chen K, Yu WH, et al. Laparoscopic gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(8):e0007.
62. Wang JF, Zhang SZ, Zhang NY, et al. Laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy for elderly patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2016;14:90.
63. Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 6;(2):CD009944.
64. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW, et al. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1721-4.
65. Rice TW, Gress MD, Patil TD, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:304-17.
66. Liu K, Feng F, Chen XZ, et al. Comparison between gastric and esophageal classification system among adenocarcinomas of esophagogastric junction according to AJCC 8th edition: a retrospective observational study from two high-volume institutions in China. 2019;22(3):506-17.

67. Gertler R, Stein HJ, Loos M, et al. How to classify adenocarcinomas of the esophagogastric junction: as esophageal or gastric cancer? *Am J Surg Pathol.* 2011; 35:1512-22.
68. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, et al. Cardia cancer: Attempt at a therapeutically relevant classification. *Chirurg.* 1987;58:25-32.
69. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998; 85:1457-1459.
70. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol.* 2005;90:139-46.
71. Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, et al. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *J Surg Oncol.* 2014;109:202-7.
72. Kurokawa Y, Sasako M, Doki Y. Treatment approaches to esophagogastric junction tumors. *Dig Surg.* 2013; 30:169-73.
73. Dikken JL, Van Sandick JW, Allum WH, et al. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg.* 2013;100:83-94.
74. Pinotti H, Zilberstein B, Pollara W, et al. Esophagectomy without thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 152:344-6.
75. Carlini M, Lonardo MT, Carboni F, et al. Transhiatal surgical resection for adenocarcinoma of the cardia. *J Exp Clin Cancer Res.* 2002;21:15-21.
76. Carboni F, Lorusso R, Santoro R, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the role of abdominal-transhiatal resection. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:304-10.
77. Dresner SM, Lamb PJ, Bennett MK, et al. The pattern of metastatic lymph node dissemination from adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery* 2001;129:103-9.
78. Leers JM, DeMeester SR, Chan N, et al. Clinical characteristics, biological behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:594-602.
79. Yamashita H, Katai H, Morita S, et al. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert Type II esophagogastric junction carcinoma. *Ann Surg.* 2011;254:274-80.
80. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:677-83.
81. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approach to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg.* 2015;102:341-8.
82. Mariette C, Castel B, Tournel H, et al. Surgical management and long-term survival after adenocarcinoma of the cardia. *Br J Surg.* 2002; 89:1156-63.
83. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: What is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg.* 2004;199:880-6.
84. Meyer W, Popp P, Klinger L, et al. Results of surgical therapy of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to a standardized surgical resection technique. *Dig Surg.* 2002;19:269-75.
85. Lagarde SM, Cense HE, Hulscher JBF, et al. Prospective analysis of patients with adenocarcinoma of the gastric cardia and lymph node metastasis in the proximal field of the chest. *Br J Surg.* 2005;92:1404-8.
86. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transjatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med.* 2002; 347:1662-9.
87. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transjatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2007;246:992-1000.
88. Martin JT, Mahan A, Zwischenberger JB, et al. Should gastric cardia cancers be treated with esophagectomy or total gastrectomy? A comprehensive analysis of 4,996 NSQIP/SEER patients. *J Am Coll Surg.* 2015; 220:510-20.

## Capitolo 8 Terapia Medica

1. Badgwell B, Blum M, Estrella J, et al. Predictors of survival in patients with resectable gastric cancer treated with preoperative chemoradiation therapy and gastrectomy. *Am Coll Surg.* 2015;221(1):83-90.
2. Anderegg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, Mccm, van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.



3. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(13):1715-21.
4. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393(10184):1948-57.
5. Shapiro J, Van Lanschot JJB, Hushof M, 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(9):1090-8.
6. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3149-58.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
8. Cunningham, D, Stenning, SP, Smyth, EC, et al. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2–3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18: 357–70.
9. Smyth EC, Wortherspoon A, Peckitt C, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival. An exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (MAGIC). *The JAMA oncology* 2017;3:1197-1203.
10. Choi YY, Kim H, Shin SJ, et al. Microsatellite instability and programmed cell death-ligand 1 expression in stage II/III gastric cancer: Post hoc analysis of the CLASSIC randomized controlled study. *Ann Surg.* 2018;270:309-16.
11. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37(35):3392-3400.
12. Van den Ende T, Ter Veer E, Machiels M. The efficacy and safety of (neo)adjuvant therapy for gastric cancer: a network meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2019;11(1):E80.
13. Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2009;92(2):176-183.
14. Ajani, JA, Mansfield PF, Crane CH, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol.* 2005;23(6): 1237-44.
15. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2774-80.
16. Ajani JA, Winter K, Okawara G, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol.* 2004;24(24):3953-8.
17. Leong T, Smithers BM, Haustermans K, et al. TOPGEAR: a randomized, phase III trial of perioperative ECF chemotherapy with or without preoperative chemoradiation for resectable gastric cancer: interim results from an international, intergroup trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2252–8.
18. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303(17):1729-37.
19. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-20.
20. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer, after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379(9813):315-21.
21. Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, et al. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1373-8.
22. Kang YK, Chang HM, Yook JH, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: a randomized phase 3 trial of mitomycin-C plus either short-term doxifluridine or long-term doxifluridine plus cisplatin after curative D2 gastrectomy. *Br J Cancer.* 2013;108(6): 1245-51.
23. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage III gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a Randomized controlled trial. *JCO* 2019;27(15):1296-1304.
24. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.

25. Kim S, Lim SD, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1279-85.
26. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14): 2430-6.
27. Lee J, Lim do J, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):268-73.
28. Yu JI, Lim do H, Ahn YC, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer: A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial. *Radiother Oncol.* 2015;117(1):171-7.
29. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):58:3130-6.
30. Kim Y, Kim K-M, Choi MG, et al. Adjuvant chemotherapy with or without concurrent radiotherapy for patients with Stage IB gastric cancer: a subgroup analysis of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors (ARTIST) Phase III trial. *J Gastric Cancer.* 2018;18(4):348-55.
31. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S1 with oxaliplatin and postoperative chemoradiation with S1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol* 2021, Vol 32, p 368-374
32. Ohri N, Garg MK, Aparo S, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):330-5.
33. Min C, Bangalore S, Jhawar S, et al. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone for gastric cancer after R0 surgical resection: a meta-analysis of randomized trials. *Oncology* 2014;86(2):79-85.
34. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):616-28.
35. De Steur WO, Van Amelsfoort R.M., Hartgring HH et al. Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Ann.Oncol* 2021, Volume 32, 360-367.
36. Classen YHM, Hartgrink HH, de Steuer WO, et al. Impact of upfront randomization for postoperative treatment on quality of surgery in the CRITICS gastric cancer trial. *Gastric Cancer* 2019;22:369-76.
37. Classen YHM, Amelsfoot RM, Hartgrink HH, et al. Effect of hospital volume with respect to performing gastric cancer resection on recurrence and survival. *Ann Surg* 2019;270(6):1096-1102.

## Capitolo 9 Gestione del Follow up

1. Bennett JJ, Gonen M, D'Angelica M, et al. Is detection of asymptomatic recurrence after curative resection associated with improved survival in patients with gastric cancer? *J Am Coll Surg.* 2005;201(4):503-10.
2. Kim JH, Jang YJ, Park SS, et al. Benefit of post-operative surveillance for recurrence after curative resection for gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(6):969-76.
3. De Manzoni G, Baiocchi GL, Framarini M, et al. The SIC-GIRCG 2013 Consensus Conference on Gastric Cancer. *Updates Surg.* 2014 Mar;66(1):1-6.
4. De Manzoni G, Baiocchi GL, Framarini M, et al. The SIC-GIRCG 2013 Consensus Conference on Gastric Cancer. *Updates Surg.* 2014 Mar;66(1):1-6.
5. Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, et al. Follow-Up after gastrectomy for cancer: an appraisal of the Italian research group for gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:2005-11.
6. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2013;24(Suppl 6): vi57-vi63.
7. Nilsson M. Postgastrectomy follow-up in the West: evidence base, guidelines, and daily practice. *Gastric Cancer.* 2017;20(Suppl 1):135-140.
8. Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer* 2014;17(1):26-33.
9. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg.* 2013;258:970-5.
10. Baek KH, Jeon HM, Lee SS, et al. Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients. *Bone* 2008;42:61-7.

## Capitolo 10 Trattamento della malattia avanzata e delle recidive

1. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD004064.
2. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, et al. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 1994;5:189-90.
3. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:4991-7.
4. Chen XL, Chen XZ, Yang C, et al. Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (DCF) regimen compared with non-Taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e60320.
5. Mohammad NH, Ter Veer E, Ngai L, et al. Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34:429-41.
6. Cunningham D, Okines AF, Ashley S. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(9):858-9.
7. Al Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1435-42.
8. Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C. Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2011;14(1):50-5.
9. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009;20(4):666-73.
10. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1529-34.
11. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008;19(8):1450-7.
12. Curran D, Pozzo C, Zaluski J, et al. Quality of life of palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: Results of a randomised phase III trial. *Qual Life Res.* 2009;18:853-61.
13. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a french Intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3520-27.
14. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.
15. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):490-9.
16. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):481-9.
17. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2011;29 (30): 3968-76.
18. Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015;18:168-76.
19. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):420-35.
20. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, et al. Chemotherapy or targeted therapy as second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and meta-analysis of published studies. *PLoS One.* 2014;9(9):e108940.

21. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.
22. Kang JH, Lee S, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513-8.
23. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306-14.
24. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9.
25. Ohtsu A, Ajani AJ, Bai YX, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3935-43.
26. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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(11):1224-35.
27. Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patient with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann. Oncol.* 2016;27(4):673-9.

## Capitolo 11 Terapia dell'anziano

1. Biondi A, Cananzi FC, Persiani R, et al. The road to curative surgery in gastric cancer treatment: a different path in the elderly? *Am Coll Surg.* 2012;215(6):858-67.
2. Brenkman HJ, Goense L, Brosens LA, et al. A High lymph node is associated with prolonged survival in elderly patients undergoing curative gastrectomy for cancer: a dutch population-based cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2213-23.
3. Rausei S, Ruspi L, Rosa F, et al. Extended lymphadenectomy in elderly and/or highly co-morbid gastric cancer patients: A retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(12):1881-9.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
5. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-57.
6. Bauer K, Manzini G, Henne-Bruns D et al. Perioperative chemotherapy for advanced gastric cancer - results from a tertiary-care hospital in Germany. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*; 2020.
7. Kuhnle, Philipp Johannes, Israel, Karl-Friedrich, Menges, Markus. Real-life data on improvement of survival after perioperative chemotherapy versus surgery alone on resectable adenocarcinoma of the stomach - a single-center study. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*; 2019.
8. Chang S-H, Kim S-N, Choi HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer in elderly and non-elderly patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Res Treat.* 2017;49(1):263-73.
9. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer, after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379(9813):315-21.
10. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4387-93.
11. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D. et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer.* 2006;42(7): 827-34.
12. Jatoi A, Foster NR, Egner JR, et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int J Oncol.* 2010;36:601-6.
13. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, et al. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer.* 2013;49(4):835-42.
14. Kripp M, Al-Batran SE, Rosowski J, et al. Quality of life of older adult patients receiving docetaxel-based chemotherapy triplets for esophagogastric adenocarcinoma: a randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Gastric Cancer.* 2014;17(1):181-7.



15. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1529-34.
16. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, 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(11):1224-35.
17. Al-Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patient with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann. Oncol.* 2016;27(4):673-9.
18. Muro K, Cho JY, Bodoky G, et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: Subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(4):814-24.
19. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9.

## Capitolo 12 Immunoterapia

1. Zheng Z, Bu Z, Liu X, et al. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):104 –11.
2. Wu C, Zhu Y, Jiang J, et al. Immunohistochemical localization of programmed death-1 ligand-1 (PD-L1) in gastric carcinoma and its clinical significance. *Acta Histochem.* 2006;108(1):19–24.
3. Saito H, Kuroda H, Matsunaga T, et al. Increased PD-1 expression on CD4+ and CD8+ T cells is involved in immune evasion in gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107(5):517–22.
4. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717–26.
5. Doi T, Piha-Paul SA, Jalal SI, et al. Safety and antitumor activity of the anti-programmed death-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(1):61-7.
6. Fuchs CS, Doi T, Jang WR, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *Jama Oncology* 2018;4(5):e180013.
7. Bang YJ, Kang YK, Catenacci D, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22(4):828-37.
8. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer. The Keynote 062 phase 3 randomized clinical trial. *Jama Oncol.* 2020; 6(10):1571-1580.
9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10294): 27-40
10. Moehler M, Dvorkin M, Boku N et al. Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with advanced gastric cancers: Results from Javelin Gastric 100. *J Clin Oncol.* 2021; 39(9): 966-977
11. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123-33.
12. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461-71.
13. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Annals of oncology* 2018;29(10):2052-60.
14. Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Esmo open* Volume 6, Feb 2021

## Capitolo 13 Aspetti Nutrizionali

1. WCRF&AIRC food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>
2. Heymach J, Krivlov L, Alberg A, et al. Clinical advances 2018: Annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *JCO* 2018;36:1020-44.
3. Guo Y, Zhe-Xuan L, Zhang JJ et al. Association between lifestyle factors, vitamin and garlic supplementation, and gastric cancer outcomes. *Jama Netw Open* 2020; 3(6): e206628.
4. Aapro M, Arends J, Bozzetti F, et al. ESMO (European School of Medical Oncology). *Ann Oncol.* 2014;25(8):1492-9
5. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, et al. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2):196-204.
6. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33(1):90-9.
7. Deans DA, Tan BH, Wigmore SJ, et al. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:63-69.
8. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P et al. Muscle mass, assessed at diagnosis by L3-CT scan as a prognostic marker of clinical outcomes in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020 Jul;39(7):2045-2054
9. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48.
10. Mendes et al. *Nutr Cancer.* 2019;71(6):898-907. doi: 10.1080/01635581.2019.1595045. Epub 2019 Apr 29
11. Arends J, Bodoky G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology Clinical Nutrition 2006;25(2):245-59.
12. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adults patients. *Clin Nutr.* 2009;28(4):467-79.
13. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, et al. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr.* 2011;106(12):1773-8.
14. Sun KY, Xu JB, Chen SL, et al. Novel immunological and nutritional based prognostic index for gastric cancer. *World Journal of gastroenterology* 2015;21(19):5961-71.
15. Sakurai K, Ohira M, Tamura T, et al. Predictive potential of preoperative nutritional status in long-term outcome projections for patients with gastric cancer. *Annals of Surgical Oncology* 2016;23(2):525-33.
16. Klute KA, Brouwer J, Jhawer M, et al. Chemotherapy dose intensity predicted by baseline nutrition assessment in gastrointestinal malignancies: A multicentre analysis *Eur J Cancer* 2016;63:189-200.
17. Yan X, Zhou FX, Lan T, et al. Optimal postoperative nutrition support for patients with gastrointestinal malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2017;36(3):710-21.
18. Fan X, Said A, Godwin B. Short-term evaluation of immune levels and nutritional values of EN versus PN in gastric cancer: a systematic review and a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019 Jul 3;17(1):114.
19. Bowrey DJ, Baker M, Halliday V, et al. A randomised controlled trial of six weeks of home enteral nutrition versus standard care after oesophagectomy or total gastrectomy for cancer: report on a pilot and feasibility study. *Trials.* 2015;16:531.
20. Gavazzi C, Colatruglio S, Valoriani F, et al. Impact of home enteral nutrition in malnourished patients with upper gastrointestinal cancer: A multicentre randomised clinical trial. *Eur J Cancer.* 2016;64:107-12.
21. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, et al. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):371-85.
22. Bourdel-Marchasson I, Blanc-Bisson C, Doussau A, et al. Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial. *PLoS One.* 2014;9(9):e108687.
23. Senesse P, Tadmouri A, Culine S, et al. A prospective observational study assessing home parenteral nutrition in patients with gastrointestinal cancer: benefits for quality of life. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(2):183-91.
24. Qiu M, Zhou YX, Jin Y, et al. Nutrition support can bring survival benefit to high nutrition risk gastric cancer patients who received chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015;23(7):1933-9.

---

## Capitolo 14 Multidisciplinarietà

1. Prades, J., Remue, E., van Hoof, E., Borrás, J. M.. Is it worth reorganising cancer services on the basis of multidisciplinary teams (MDTs)? A systematic review of the objectives and organisation of MDTs and their impact on patient outcomes. *Health Policy*; Apr 2015.
2. Basta, Y. L., Bolle, S., Fockens, P., Tytgat, Kmaj. The Value of Multidisciplinary Team Meetings for Patients with Gastrointestinal Malignancies: A Systematic Review. *Annals of Surgical Oncology*; Sep 2017.
3. Meguid, C., Schulick, R. D., Scheffer, T. E., Lieu, C. H., Boniface, M., Williams, N., Vogel, J. D., Gajdos, C., McCarter, M., Edil, B. H.. The Multidisciplinary Approach to GI Cancer Results in Change of Diagnosis and Management of Patients. *Multidisciplinary Care Impacts Diagnosis and Management of Patients. Annals of Surgical Oncology*; Nov 2016.
4. van Hagen, P., Spaander, M. C., van der Gaast, A., van Rij, C. M., Tilanus, H. W., van Lanschot, J. J., Wijnhoven, B. P.. Impact of a multidisciplinary tumour board meeting for upper-GI malignancies on clinical decision making: a prospective cohort study. *International Journal of Clinical Oncology*; Apr 2013.



## **Appendice 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)**



Autore/i: MGL, MC

Domanda 1: L'eradicazione con terapia antibiotica del batterio rispetto a non eradicazione in soggetti con infezione da Helicobacter pylori indifferentemente dal test utilizzato (esame istologico durante EGDS, test rapido ureasi, breath test o test fecale)

Setting:

Bibliografia: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio	non eradicazione	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (follow up: intervallo 4 anni a 22.3 anni)												
7 <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	70/4211 (1.7%)	128/4124 (3.1%)	RR 0.54 (0.41 a 0.72)	14 meno per 1.000 (da 18 meno a 9 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) (follow up: intervallo 3 anni a 6 anni)												
3 <sup>11,12,13</sup>	studi randomizzati	serio <sup>c</sup>	non importante	non importante <sup>d</sup>	serio <sup>b</sup>	nessuno	41/950 (4.3%)	87/962 (9.0%)	RR 0.48 (0.33 a 0.69)	47 meno per 1.000 (da 61 meno a 28 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (follow up: intervallo 3.2 anni a 9.3 anni)												
4 <sup>14,15,16,17</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	11/1163 (0.9%)	108/4993 (2.2%)	RR 0.35 (0.14 a 0.89)	14 meno per 1.000 (da 19 meno a 2 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) (follow up: medio 2 anni)												
1 <sup>18</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>d</sup>	serio <sup>b</sup>	nessuno	8/356 (2.2%)	129/2469 (5.2%)	RR 0.43 (0.21 a 0.87)	30 meno per 1.000 (da 41 meno a 7 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
Rischio di sviluppo di lesioni precancerose												
3 <sup>8,19,20</sup>	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante <sup>g</sup>	non importante <sup>h</sup>	non importante	nessuno	390/807 (48.3%)	358/685 (52.3%)	RR 0.92 (0.84 a 1.02)	42 meno per 1.000 (da 84 meno a 10 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Rischio di evoluzione di lesioni precancerose verso carcinoma gastrico												
4 <sup>2,3,4,8,19</sup>	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	44/1734 (2.5%)	60/1741 (3.4%)	RR 0.76 (0.51 a 1.15)	8 meno per 1.000 (da 17 meno a 5 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Overall survival												
1 <sup>9</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante <sup>i</sup>	serio <sup>b</sup>	nessuno	16/917 (1.7%)	18/921 (2.0%)	HR 0.91 (0.46 a 1.78)	2 meno per 1.000 (da 11 meno a 15 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio	non eradicazione	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eradicazione												
4 <sup>2,9,12,13</sup>	studi randomizzati	serio <sup>i</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	1229/1805 (68.1%)	132/1831 (7.2%)	RR 9.38 (7.76 a 11.33)	604 più per 1.000 (da 487 più a 745 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Antibiotico resistenza - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Effetti collaterali legati al trattamento antibiotico (tutti i gradi) - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Effetti collaterali legati al trattamento con inibitori di pompa protonica - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Effetti collaterali legati al trattamento (antibiotico combinato con inibitori di pompa protonica)												
4 <sup>9,11,13,19</sup>	studi randomizzati	serio <sup>k</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	Nello studio di You 2006 hanno riportato dell'eruzione cutanea verificatasi nel 3,1% di coloro che avevano ricevuto una terapia di eradicazione rispetto allo 0,1% di quelli assegnati al placebo. Nello studio di Choi 2020, su soggetti sani, gli autori hanno riferito che gli eventi avversi correlati al trattamento erano significativamente più comuni con la terapia di eradicazione (53,0% contro 19,1%, p <0,001), ma che la maggior parte era lieve. Tra gli studi condotti su pazienti con neoplasia gastrica, nello studio di Fukase 2008, sono state riportate feci molli e diarrea che si sono verificate rispettivamente nel 12% e nel 7% di coloro che hanno ricevuto terapia di eradicazione. Nello studio di Choi 2018b, lievi eventi avversi correlati al farmaco erano significativamente più comuni con la terapia di eradicazione (42,0% vs. 10,2%, p <0,001).			⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio

## Spiegazioni

- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Correa 2000, e rischio non chiaro in Saito 2005. Inoltre, alto rischio attrition bias nello studio di Leung 2004, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias negli studi di Correa 2000 e Saito 2005.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias in due degli studi inclusi (Fukase 2008, Choi 2018a).
- Soggetti con neoplasia gastrica sottoposti a resezione endoscopica della mucosa.
- Non è stato effettuato l'aggiustamento per confrontare le coorti e non è stata descritta la modalità di rilevazione delle misure di risultato.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Correa 2000, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias in questo studio.
- Negli studi di Correa 2000 e You 2006 la progressione è stata definita confrontando le diagnosi istologiche al basale e al risultato in base alla fase della cascata precancerosa. Nello studio di Sung 2002 progressione è stata definita come un punteggio più alto rispetto al basale.
- Gli studi inclusi forniscono dati di una progressione istologica individuale nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo per i pazienti con una diagnosi di base di lesioni precancerose rappresentate come gastrite normale, non atrofica, gastrite atrofica.
- I partecipanti dello studio sono parenti di pazienti con cancro gastrico.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Choi 2018a, e la sequenza di allocazione non è stata chiara. Inoltre non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias nello studio di Choi 2018b.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias in Fukase 2008, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias nello studio di Choi 2018b.

## References

- Zhou, L., Lin, S., Ding, S., Huang, X., Jin, Z., Cui, R., Meng, L., Li, Y., Zhang, L., Guo, C., Xue, Y., Yan, X., Zhang, J.. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. Chinese medical journal; 2014.
- Wong, B. C., Zhang, L., Ma, J. L., Pan, K. F., Li, J. Y., Shen, L., Liu, W. D., Feng, G. S., Zhang, X. D., Li, J., Lu, A. P., Xia, H. H., Lam, S., You, W. C.. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions. Gut; Jun 2012.

3. Wong, B. C., Lam, S. K., Wong, W. M., Chen, J. S., Zheng, T. T., Feng, R. E., Lai, K. C., Hu, W. H., Yuen, S. T., Leung, S. Y., Fong, D. Y., Ho, J., Ching, C. K., Chen, J. S.. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama*; Jan 14 2004.
4. Mera, R. M., Bravo, L. E., Camargo, M. C., Bravo, J. C., Delgado, A. G., Romero-Gallo, J., Yopez, M. C., Realpe, J. L., Schneider, B. G., Morgan, D. R., Peek, R. M., Jr., Correa, P., Wilson, K. T., Piazuelo, M. B.. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*; Jul 2018.
5. Ma, J. L., Zhang, L., Brown, L. M., Li, J. Y., Shen, L., Pan, K. F., Liu, W. D., Hu, Y., Han, Z. X., Crystal-Mansour, S., Pee, D., Blot, W. J., Fraumeni, J. F., Jr., You, W. C., Gail, M. H.. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*; Mar 21 2012.
6. Li, W. Q., Zhang, J. Y., Ma, J. L., Li, Z. X., Zhang, L., Zhang, Y., Guo, Y., Zhou, T., Li, J. Y., Shen, L., Liu, W. D., Han, Z. X., Blot, W. J., Gail, M. H., Pan, K. F., You, W. C.. Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *Brmj*; Sep 11 2019.
7. Leung, W. K., Lin, S. R., Ching, J. Y., To, K. F., Ng, E. K., Chan, F. K., Lau, J. Y., Sung, J. J.. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut*; Sep 2004.
8. Correa, P., Fontham, E. T., Bravo, J. C., Bravo, L. E., Ruiz, B., Zarama, G., Realpe, J. L., Malcom, G. T., Li, D., Johnson, W. D., Mera, R.. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *Journal of the National Cancer Institute*; Dec 6 2000.
9. Choi, I. J., Kim, C. G., Lee, J. Y., Kim, Y. I., Kook, M. C., Park, B., Joo, J.. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med*; Jan 30 2020.
10. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, et al. Impact of H. pylori eradication on gastric cancer prevention: Endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-Study): A randomized multi-center trial. *Gastroenterology*; 2005.
11. Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., Inoue, K., Uemura, N., Okamoto, S., Terao, S., Amagai, K., Hayashi, S., Asaka, M.. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; Aug 2 2008.
12. Choi, J. M., Kim, S. G., Choi, J., Park, J. Y., Oh, S., Yang, H. J., Lim, J. H., Im, J. P., Kim, J. S., Jung, H. C.. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*; Sep 2018.
13. Choi, I. J., Kook, M. C., Kim, Y. I., Cho, S. J., Lee, J. Y., Kim, C. G., Park, B., Nam, B. H.. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*; Mar 22 2018.
14. Yanaoka, K., Oka, M., Ohata, H., Yoshimura, N., Deguchi, H., Mukoubayashi, C., Enomoto, S., Inoue, I., Iguchi, M., Maekita, T., Ueda, K., Utsunomiya, H., Tamai, H., Fujishiro, M., Iwane, M., Takeshita, T., Mohara, O., Ichinose, M.. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*; Dec 1 2009.
15. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., Schlemper, R. J.. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*; Sep 13 2001.
16. Saito, K., Arai, K., Mori, M., Kobayashi, R., Ohki, I.. Effect of Helicobacter pylori eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointestinal Endoscopy*; Jul 2000.
17. Ogura, K., Hirata, Y., Yanai, A., Shibata, W., Ohmae, T., Mitsuno, Y., Maeda, S., Watabe, H., Yamaji, Y., Okamoto, M., Yoshida, H., Kawabe, T., Omata, M.. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*; Mar 2008.
18. Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. Helicobacter pylori eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*; 2006.
19. You, W. C., Brown, L. M., Zhang, L., Li, J. Y., Jin, M. L., Chang, Y. S., Ma, J. L., Pan, K. F., Liu, W. D., Hu, Y., Crystal-Mansour, S., Pee, D., Blot, W. J., Fraumeni, J. F., Jr., Xu, G. W., Gail, M. H.. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *Journal of the National Cancer Institute*; Jul 19 2006.
20. Sung JJ, Lin SR, Leung WK. Does eradication of H. pylori prevent deterioration of gastric atrophy and intestinal metaplasia?. *Gastroenterology*; 2002.

## DOMANDA 1

**Dovrebbe l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio vs non eradicazione essere utilizzato per soggetti con infezione da Helicobacter pylori indifferentemente dal test utilizzato (esame istologico durante EGDS, test rapido ureasi, breath test o test fecale)**

<b>POPULATION:</b>	soggetti con infezione da Helicobacter pylori indifferentemente dal test utilizzato (esame istologico durante EGDS, test rapido ureasi, breath test o test fecale)
<b>INTERVENTION:</b>	l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio
<b>COMPARISON:</b>	non eradicazione
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico ; Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano); Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico ; Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano); Rischio di sviluppo di lesioni precancerose ; Rischio di evoluzione di lesioni precancerose verso carcinoma gastrico ; Overall survival ; Eradicazione; Antibiotico resistenza ; Effetti collaterali legati al trattamento antibiotico (tutti i gradi) ; Effetti collaterali legati al trattamento con inibitori di pompa protonica ; Effetti collaterali legati al trattamento (antibiotico combinato con inibitori di pompa protonica);
<b>SETTING:</b>	
<b>PERSPECTIVE:</b>	

BACKGROUND:

CONFLICT OF INTERESTS:

Nessun conflitto dichiarato

## VALUTAZIONE

Problem																								
Is the problem a priority?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Negli ultimi anni si stanno affermando sempre maggiori evidenze sul ruolo dell'infezione da Helicobacter Pylori e la correlazione con l'insorgenza di neoplasia gastrica. E' dunque necessario individuare il ruolo dell'eradicazione dell'infezione nei pazienti risultati positivi ai test diagnostici.																							
Desirable Effects																								
How substantial are the desirable anticipated effects?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2446 documenti dopo rimozione dei duplicati. Dopo screening da titolo e abstract e da full-text abbiamo identificato 5 revisione sistematiche che rispondevano ai criteri di selezione del PICO. Abbiamo controllato le referenze degli studi inclusi nelle revisioni sistematiche e alla fine abbiamo incluso un totale di 15 studi (10 RCT e 5 studi osservazionali), riportati in 22 pubblicazioni.																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con non eradicazione</th> <th>Rischio con l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rischio di sviluppo di carcinoma</td> <td>Popolazione in studio</td> <td></td> <td rowspan="2"><b>RR 0.54</b></td> <td rowspan="2">8335 (7 RCT)<sup>1,10,2,3,4,5,6,7,8,9</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>31 per 1.000</td> <td><b>17 per 1.000</b> (13 a 22)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con non eradicazione	Rischio con l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio	Rischio di sviluppo di carcinoma	Popolazione in studio		<b>RR 0.54</b>	8335 (7 RCT) <sup>1,10,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>			31 per 1.000	<b>17 per 1.000</b> (13 a 22)				
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti														
	Rischio con non eradicazione	Rischio con l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio																						
Rischio di sviluppo di carcinoma	Popolazione in studio		<b>RR 0.54</b>	8335 (7 RCT) <sup>1,10,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>																			
	31 per 1.000	<b>17 per 1.000</b> (13 a 22)																						



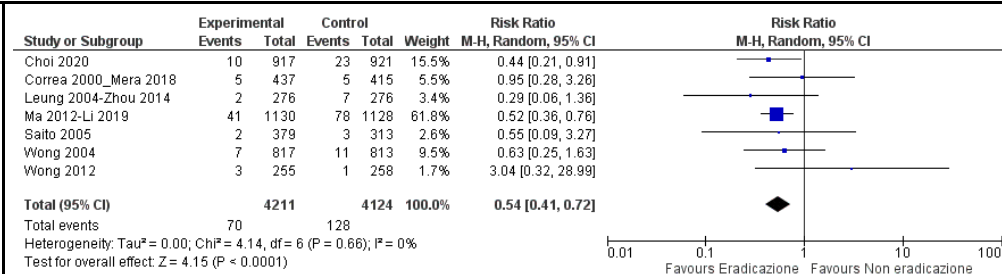
gastrico follow up: intervallo 4 anni a 22.3 anni			(0.41 a 0.72)			
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) follow up: intervallo 3 anni a 6 anni	Popolazione in studio		<b>RR 0.48</b> (0.33 a 0.69)	1912 (3 RCT) <sup>11,12,13</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,c,d</sup>	
	90 per 1.000	<b>43 per 1.000</b> (30 a 62)				
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico follow up: intervallo 3.2 anni a 9.3 anni	Popolazione in studio		<b>RR 0.35</b> (0.14 a 0.89)	6156 (4 studi osservazionali) <sup>14,15,16,17</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a</sup>	
	22 per 1.000	<b>8 per 1.000</b> (3 a 19)				
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) follow up: medio 2 anni	Popolazione in studio		<b>RR 0.43</b> (0.21 a 0.87)	2825 (1 studio osservazionale) <sup>18</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,d,e</sup>	
	52 per 1.000	<b>22 per 1.000</b> (11 a 45)				
Rischio di sviluppo di lesioni precancerose	Popolazione in studio		<b>RR 0.92</b> (0.84 a 1.02)	1492 (3 RCT) <sup>19,20,8</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>f,g,h</sup>	
	523 per 1.000	<b>481 per 1.000</b> (439 a 533)				
	Popolazione in studio					

Rischio di evoluzione di lesioni precancerose verso carcinoma gastrico	34 per 1.000	<b>26 per 1.000</b> (18 a 40)	<b>RR</b> <b>0.76</b> (0.51 a 1.15)	3475 (4 RCT) <sup>19,2,3,4,8</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,h</sup>	
Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR</b> <b>0.91</b> (0.46 a 1.78)	1838 (1 RCT) <sup>9</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a,i</sup>	
	20 per 1.000	<b>18 per 1.000</b> (9 a 35)				
Eradicazione	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>9.38</b> (7.76 a 11.33)	3636 (4 RCT) <sup>12,13,2,9</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>i</sup>	
	72 per 1.000	<b>676 per 1.000</b> (559 a 817)				
Antibiotico resistenza - non riportato	-	-	-	-	-	
Effetti collaterali legati al trattamento antibiotico (tutti i gradi) - non riportato	-	-	-	-	-	
Effetti collaterali legati al trattamento con inibitori di pompa protonica - non riportato	-	-	-	-	-	
Effetti collaterali legati al trattamento (antibiotico)	Nello studio di You 2006 hanno riportato dell'eruzione cutanea verificatasi nel 3,1% di coloro che avevano ricevuto una terapia di eradicazione rispetto allo 0,1% di quelli assegnati al placebo. Nello		-	(4 RCT) <sup>11,13,19,9</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,k</sup>	

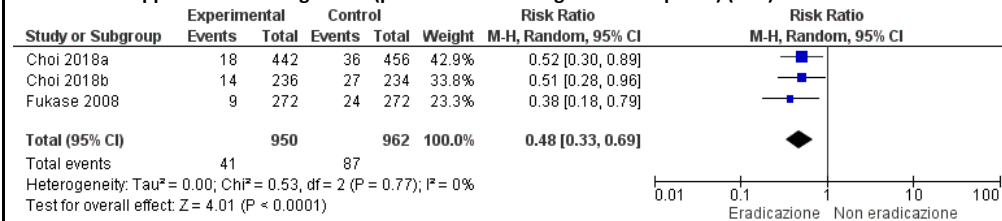
	<p>combinato con inibitori di pompa protonica)</p> <p>studio di Choi 2020, su soggetti sani, gli autori hanno riferito che gli eventi avversi correlati al trattamento erano significativamente più comuni con la terapia di eradicazione (53,0% contro 19,1%, p &lt;0,001), ma che la maggior parte era lieve. Tra gli studi condotti su pazienti con neoplasia gastrica, nello studio di Fukase 2008, sono state riportate feci molli e diarrea che si sono verificate rispettivamente nel 12% e nel 7% di coloro che hanno ricevuto terapia di eradicazione. Nello studio di Choi 2018b, lievi eventi avversi correlati al farmaco erano significativamente più comuni con la terapia di eradicazione (42,0% vs. 10,2%, p &lt;0,001).</p>				
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zhou, L., Lin, S., Ding, S., Huang, X., Jin, Z., Cui, R., Meng, L., Li, Y., Zhang, L., Guo, C., Xue, Y., Yan, X., Zhang, J.. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. Chinese medical journal; 2014.</li> <li>2. Wong, B. C., Zhang, L., Ma, J. L., Pan, K. F., Li, J. Y., Shen, L., Liu, W. D., Feng, G. S., Zhang, X. D., Li, J., Lu, A. P., Xia, H. H., Lam, S., You, W. C.. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions. Gut; Jun 2012.</li> <li>3. Wong, B. C., Lam, S. K., Wong, W. M., Chen, J. S., Zheng, T. T., Feng, R. E., Lai, K. C., Hu, W. H., Yuen, S. T., Leung, S. Y., Fong, D. Y., Ho, J., Ching, C. K., Chen, J. S.. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. Jama; Jan 14 2004.</li> <li>4. Mera, R. M., Bravo, L. E., Camargo, M. C., Bravo, J. C., Delgado, A. G., Romero-Gallo, J., Yopez, M. C., Realpe, J. L., Schneider, B. G., Morgan, D. R., Peek, R. M., Jr., Correa, P., Wilson, K. T., Piazuelo, M. B.. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. Gut; Jul 2018.</li> <li>5. Ma, J. L., Zhang, L., Brown, L. M., Li, J. Y., Shen, L., Pan, K. F., Liu, W. D., Hu, Y., Han, Z. X., Crystal-Mansour, S., Pee, D., Blot, W. J., Fraumeni, J. F., Jr., You, W. C., Gail, M. H.. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. Journal of the National Cancer Institute; Mar 21 2012.</li> <li>6. Li, W. Q., Zhang, J. Y., Ma, J. L., Li, Z. X., Zhang, L., Zhang, Y., Guo, Y., Zhou, T., Li, J. Y., Shen, L., Liu, W. D., Han, Z. X., Blot, W. J., Gail, M. H., Pan, K. F., You, W. C.. Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. Bmj; Sep 11 2019.</li> </ol>					

7. Leung, W. K., Lin, S. R., Ching, J. Y., To, K. F., Ng, E. K., Chan, F. K., Lau, J. Y., Sung, J. J.. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. Gut; Sep 2004.
8. Correa, P., Fontham, E. T., Bravo, J. C., Bravo, L. E., Ruiz, B., Zarama, G., Realpe, J. L., Malcom, G. T., Li, D., Johnson, W. D., Mera, R.. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. Journal of the National Cancer Institute; Dec 6 2000.
9. Choi, I. J., Kim, C. G., Lee, J. Y., Kim, Y. I., Kook, M. C., Park, B., Joo, J.. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. N Engl J Med; Jan 30 2020.
10. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, et al. Impact of H. pylori eradication on gastric cancer prevention: Endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-Study): A randomized multi-center trial. Gastroenterology; 2005.
11. Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., Inoue, K., Uemura, N., Okamoto, S., Terao, S., Amagai, K., Hayashi, S., Asaka, M.. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet; Aug 2 2008.
12. Choi, J. M., Kim, S. G., Choi, J., Park, J. Y., Oh, S., Yang, H. J., Lim, J. H., Im, J. P., Kim, J. S., Jung, H. C.. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. Gastrointestinal Endoscopy; Sep 2018.
13. Choi, I. J., Kook, M. C., Kim, Y. I., Cho, S. J., Lee, J. Y., Kim, C. G., Park, B., Nam, B. H.. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. N Engl J Med; Mar 22 2018.
14. Yanaoka, K., Oka, M., Ohata, H., Yoshimura, N., Deguchi, H., Mukoubayashi, C., Enomoto, S., Inoue, I., Iguchi, M., Maekita, T., Ueda, K., Utsunomiya, H., Tamai, H., Fujishiro, M., Iwane, M., Takeshita, T., Mohara, O., Ichinose, M.. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. Int J Cancer; Dec 1 2009.
15. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., Schlemper, R. J.. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med; Sep 13 2001.
16. Saito, K., Arai, K., Mori, M., Kobayashi, R., Ohki, I.. Effect of Helicobacter pylori eradication on malignant transformation of gastric adenoma. Gastrointestinal Endoscopy; Jul 2000.
17. Ogura, K., Hirata, Y., Yanai, A., Shibata, W., Ohmae, T., Mitsuno, Y., Maeda, S., Watabe, H., Yamaji, Y., Okamoto, M., Yoshida, H., Kawabe, T., Omata, M.. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. Journal of Clinical Gastroenterology; Mar 2008.
18. Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. Helicobacter pylori eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther; 2006.
19. You, W. C., Brown, L. M., Zhang, L., Li, J. Y., Jin, M. L., Chang, Y. S., Ma, J. L., Pan, K. F., Liu, W. D., Hu, Y., Crystal-Mansour, S., Pee, D., Blot, W. J., Fraumeni, J. F., Jr., Xu, G. W., Gail, M.

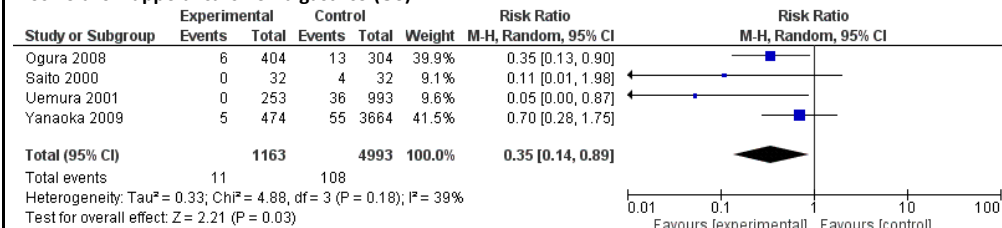
	<p>H.. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. Journal of the National Cancer Institute; Jul 19 2006.</p> <p>20. Sung JJ, Lin SR, Leung WK. Does eradication of H. pylori prevent deterioration of gastric atrophy and intestinal metaplasia?. Gastroenterology; 2002.</p> <p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p> <p>b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Correa 2000, e rischio non chiaro in Saito 2005. Inoltre, alto rischio attrition bias nello studio di Leung 2004, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias negli studi di Correa 2000 e Saito 2005.</p> <p>c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias in due degli studi inclusi (Fukase 2008, Choi 2018a).</p> <p>d. Soggetti con neoplasia gastrica sottoposti a resezione endoscopica della mucosa.</p> <p>e. Non è stato effettuato l'aggiustamento per confrontare le coorti e non è stata descritta la modalità di rilevazione delle misure di risultato.</p> <p>f. Gli studi inclusi forniscono dati di una progressione istologica individuale nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo per i pazienti con una diagnosi di base di lesioni precancerose rappresentate come gastrite normale, non atrofica, gastrite atrofica.</p> <p>g. Negli studi di Correa 2000 e You 2006 la progressione è stata definita confrontando le diagnosi istologiche al basale e al risultato in base alla fase della cascata precancerosa. Nello studio di Sung 2002 progressione è stata definita come un punteggio più alto rispetto al basale.</p> <p>h. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Correa 2000, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias in questo studio.</p> <p>i. I partecipanti dello studio sono parenti di pazienti con cancro gastrico.</p> <p>j. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Choi 2018a, e la sequenza di allocazione non è stata chiara. Inoltre non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias nello studio di Choi 2018b.</p> <p>k. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias in Fukase 2008, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias nello studio di Choi 2018b.</p> <p><b>Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (RCT)</b></p>	
--	--	--



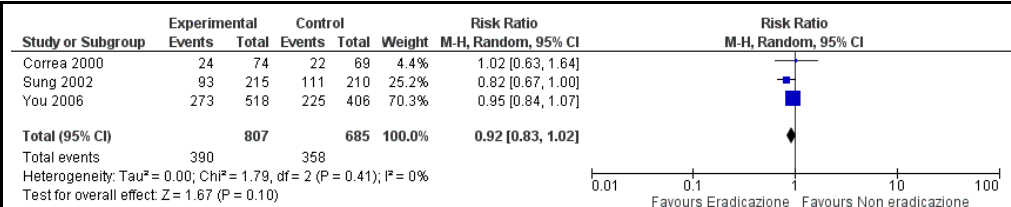
**Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) (RCT)**



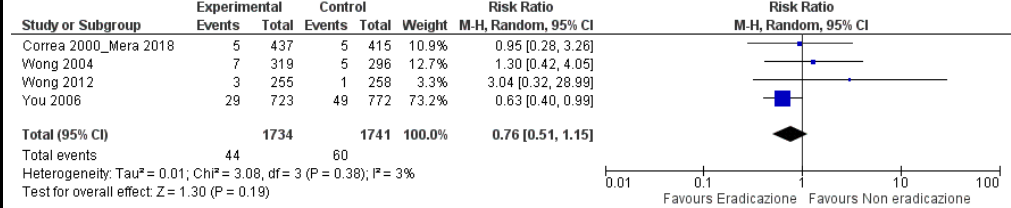
**Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (OS)**



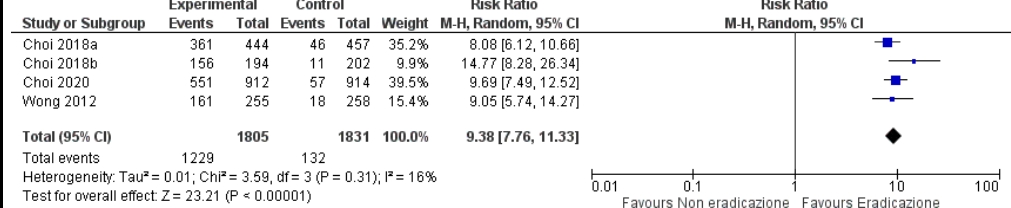
**Rischio di sviluppo di lesioni precancerose**



**Rischio di evoluzione di lesioni precancerose verso carcinoma gastrico**



**Eradicazione**



Undesirable Effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2446 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract e da full-text abbiamo identificato 5 revisione sistematiche che rispondevano ai criteri di selezione del PICO. Abbiamo controllato le referenze degli studi inclusi nelle revisioni sistematiche e alla fine abbiamo incluso un totale di 15 studi (10 RCT e 5 studi osservazionali), riportati in 22 pubblicazioni.</p>						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con non eradicazione	Rischio con l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio				
	Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico follow up: intervallo 4 anni a 22.3 anni	Popolazione in studio 31 per 1.000	<b>17 per 1.000</b> (13 a 22)	<b>RR 0.54</b> (0.41 a 0.72)	8335 (7 RCT) <sup>1,10,2,3,4,5,6,7,8,9</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>	
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) follow up: intervallo 3 anni a 6 anni	Popolazione in studio 90 per 1.000	<b>43 per 1.000</b> (30 a 62)	<b>RR 0.48</b> (0.33 a 0.69)	1912 (3 RCT) <sup>11,12,13</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,c,d</sup>		
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico	Popolazione in studio 22 per 1.000	<b>8 per 1.000</b> (3 a 19)	<b>RR 0.35</b> (0.14 a 0.89)	6156 (4 studi osservazionali) <sup>14,15,16,17</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a</sup>		



	follow up: intervallo 3.2 anni a 9.3 anni					
Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) follow up: medio 2 anni	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>0.43</b> (0.21 a 0.87)	2825 (1 studio osservazionale) <sup>18</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,d,e</sup>	
	52 per 1.000	<b>22 per 1.000</b> (11 a 45)				
Rischio di sviluppo di lesioni precancerose	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>0.92</b> (0.84 a 1.02)	1492 (3 RCT) <sup>19,20,8</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>f,g,h</sup>	
	523 per 1.000	<b>481 per 1.000</b> (439 a 533)				
Rischio di evoluzione di lesioni precancerose verso carcinoma gastrico	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>0.76</b> (0.51 a 1.15)	3475 (4 RCT) <sup>19,2,3,4,8</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,h</sup>	
	34 per 1.000	<b>26 per 1.000</b> (18 a 40)				
Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR</b> <b>0.91</b> (0.46 a 1.78)	1838 (1 RCT) <sup>9</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a,i</sup>	
	20 per 1.000	<b>18 per 1.000</b> (9 a 35)				
Eradicazione	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>9.38</b> (7.76 a 11.33)	3636 (4 RCT) <sup>12,13,2,9</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>i</sup>	
	72 per 1.000	<b>676 per 1.000</b> (559 a 817)				
Antibiotico resistenza - non riportato	-	-	-	-	-	
Effetti collaterali	-	-	-	-	-	

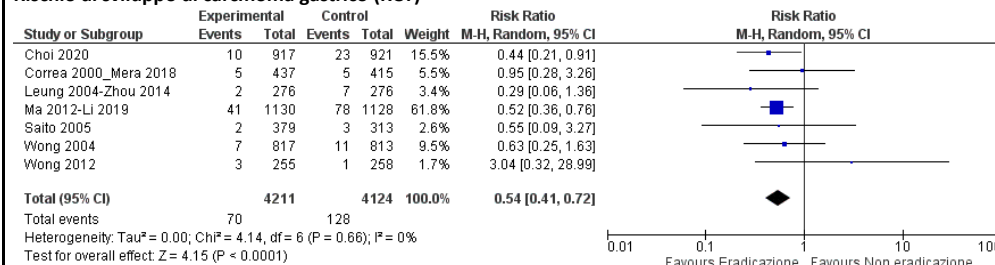
	legati al trattamento antibiotico (tutti i gradi) - non riportato							
	Effetti collaterali legati al trattamento con inibitori di pompa protonica - non riportato	-	-	-	-	-		
	Effetti collaterali legati al trattamento (antibiotico combinato con inibitori di pompa protonica)	Nello studio di You 2006 hanno riportato dell'eruzione cutanea verificatasi nel 3,1% di coloro che avevano ricevuto una terapia di eradicazione rispetto allo 0,1% di quelli assegnati al placebo. Nello studio di Choi 2020, su soggetti sani, gli autori hanno riferito che gli eventi avversi correlati al trattamento erano significativamente più comuni con la terapia di eradicazione (53,0% contro 19,1%, p <0,001), ma che la maggior parte era lieve. Tra gli studi condotti su pazienti con neoplasia gastrica, nello studio di Fukase 2008, sono state riportate feci molli e diarrea che si sono verificate rispettivamente nel 12% e nel 7% di coloro che hanno ricevuto terapia di eradicazione. Nello studio di Choi 2018b, lievi eventi avversi correlati al farmaco erano significativamente più comuni con la terapia di eradicazione (42,0% vs. 10,2%, p <0,001).		-	(4 RCT) <sup>11,13,19,9</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,k</sup>		
<p>1. Zhou, L., Lin, S., Ding, S., Huang, X., Jin, Z., Cui, R., Meng, L., Li, Y., Zhang, L., Guo, C., Xue, Y., Yan, X., Zhang, J.. Relationship of Helicobacter pylori eradication with gastric cancer and gastric mucosal histological changes: a 10-year follow-up study. Chinese medical journal; 2014.</p>								

2. Wong, B. C., Zhang, L., Ma, J. L., Pan, K. F., Li, J. Y., Shen, L., Liu, W. D., Feng, G. S., Zhang, X. D., Li, J., Lu, A. P., Xia, H. H., Lam, S., You, W. C.. Effects of selective COX-2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions. *Gut*; Jun 2012.
3. Wong, B. C., Lam, S. K., Wong, W. M., Chen, J. S., Zheng, T. T., Feng, R. E., Lai, K. C., Hu, W. H., Yuen, S. T., Leung, S. Y., Fong, D. Y., Ho, J., Ching, C. K., Chen, J. S.. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama*; Jan 14 2004.
4. Mera, R. M., Bravo, L. E., Camargo, M. C., Bravo, J. C., Delgado, A. G., Romero-Gallo, J., Yopez, M. C., Realpe, J. L., Schneider, B. G., Morgan, D. R., Peek, R. M., Jr, Correa, P., Wilson, K. T., Piazuelo, M. B.. Dynamics of Helicobacter pylori infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*; Jul 2018.
5. Ma, J. L., Zhang, L., Brown, L. M., Li, J. Y., Shen, L., Pan, K. F., Liu, W. D., Hu, Y., Han, Z. X., Crystal-Mansour, S., Pee, D., Blot, W. J., Fraumeni, J. F., Jr, You, W. C., Gail, M. H.. Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*; Mar 21 2012.
6. Li, W. Q., Zhang, J. Y., Ma, J. L., Li, Z. X., Zhang, L., Zhang, Y., Guo, Y., Zhou, T., Li, J. Y., Shen, L., Liu, W. D., Han, Z. X., Blot, W. J., Gail, M. H., Pan, K. F., You, W. C.. Effects of Helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *Bmj*; Sep 11 2019.
7. Leung, W. K., Lin, S. R., Ching, J. Y., To, K. F., Ng, E. K., Chan, F. K., Lau, J. Y., Sung, J. J.. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut*; Sep 2004.
8. Correa, P., Fontham, E. T., Bravo, J. C., Bravo, L. E., Ruiz, B., Zarama, G., Realpe, J. L., Malcom, G. T., Li, D., Johnson, W. D., Mera, R.. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *Journal of the National Cancer Institute*; Dec 6 2000.
9. Choi, I. J., Kim, C. G., Lee, J. Y., Kim, Y. I., Kook, M. C., Park, B., Joo, J.. Family History of Gastric Cancer and Helicobacter pylori Treatment. *N Engl J Med*; Jan 30 2020.
10. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, et al. Impact of H. pylori eradication on gastric cancer prevention: Endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-Study): A randomized multi-center trial. *Gastroenterology*; 2005.
11. Fukase, K., Kato, M., Kikuchi, S., Inoue, K., Uemura, N., Okamoto, S., Terao, S., Amagai, K., Hayashi, S., Asaka, M.. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; Aug 2 2008.
12. Choi, J. M., Kim, S. G., Choi, J., Park, J. Y., Oh, S., Yang, H. J., Lim, J. H., Im, J. P., Kim, J. S., Jung, H. C.. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointestinal Endoscopy*; Sep 2018.
13. Choi, I. J., Kook, M. C., Kim, Y. I., Cho, S. J., Lee, J. Y., Kim, C. G., Park, B., Nam, B. H.. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*; Mar 22 2018.

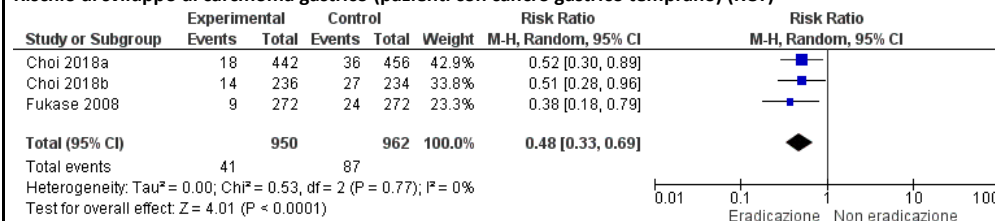
14. Yanaoka, K., Oka, M., Ohata, H., Yoshimura, N., Deguchi, H., Mukoubayashi, C., Enomoto, S., Inoue, I., Iguchi, M., Maekita, T., Ueda, K., Utsunomiya, H., Tamai, H., Fujishiro, M., Iwane, M., Takeshita, T., Mohara, O., Ichinose, M.. Eradication of Helicobacter pylori prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*; Dec 1 2009.
15. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., Schlemper, R. J.. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*; Sep 13 2001.
16. Saito, K., Arai, K., Mori, M., Kobayashi, R., Ohki, I.. Effect of Helicobacter pylori eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastrointestinal Endoscopy*; Jul 2000.
17. Ogura, K., Hirata, Y., Yanai, A., Shibata, W., Ohmae, T., Mitsuno, Y., Maeda, S., Watabe, H., Yamaji, Y., Okamoto, M., Yoshida, H., Kawabe, T., Omata, M.. The effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *Journal of Clinical Gastroenterology*; Mar 2008.
18. Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. Helicobacter pylori eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*; 2006.
19. You, W. C., Brown, L. M., Zhang, L., Li, J. Y., Jin, M. L., Chang, Y. S., Ma, J. L., Pan, K. F., Liu, W. D., Hu, Y., Crystal-Mansour, S., Pee, D., Blot, W. J., Fraumeni, J. F., Jr., Xu, G. W., Gail, M. H.. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *Journal of the National Cancer Institute*; Jul 19 2006.
20. Sung JJ, Lin SR, Leung WK. Does eradication of H. pylori prevent deterioration of gastric atrophy and intestinal metaplasia?. *Gastroenterology*; 2002.
  - a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
  - b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Correa 2000, e rischio non chiaro in Saito 2005. Inoltre, alto rischio attrition bias nello studio di Leung 2004, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias negli studi di Correa 2000 e Saito 2005.
  - c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias in due degli studi inclusi (Fukase 2008, Choi 2018a).
  - d. Soggetti con neoplasia gastrica sottoposti a resezione endoscopica della mucosa.
  - e. Non è stato effettuato l'aggiustamento per confrontare le coorti e non è stata descritta la modalità di rilevazione delle misure di risultato.
  - f. Gli studi inclusi forniscono dati di una progressione istologica individuale nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo per i pazienti con una diagnosi di base di lesioni precancerose rappresentate come gastrite normale, non atrofica, gastrite atrofica.
  - g. Negli studi di Correa 2000 e You 2006 la progressione è stata definita confrontando le diagnosi istologiche al basale e al risultato in base alla fase della cascata precancerosa. Nello studio di Sung 2002 progressione è stata definita come un punteggio più alto rispetto al basale.

- h. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Correa 2000, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias in questo studio.
- i. I partecipanti dello studio sono parenti di pazienti con cancro gastrico.
- j. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias nello studio di Choi 2018a, e la sequenza di allocazione non è stata chiara. Inoltre non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias nello studio di Choi 2018b.
- k. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias in Fukase 2008, e non c'erano le informazioni al fine di escludere attrition bias nello studio di Choi 2018b.

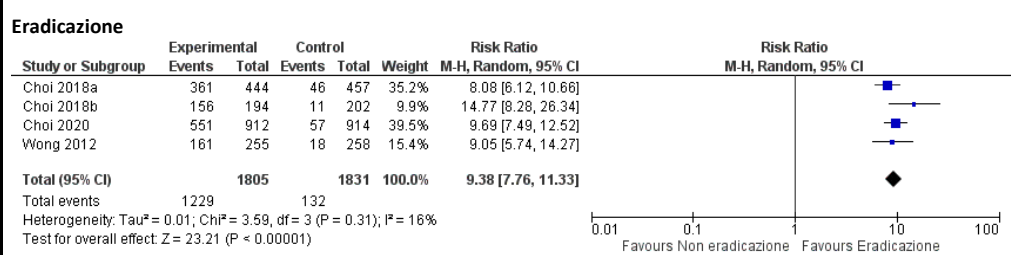
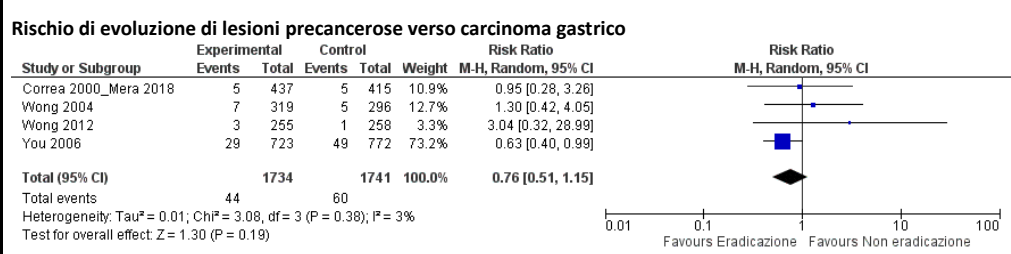
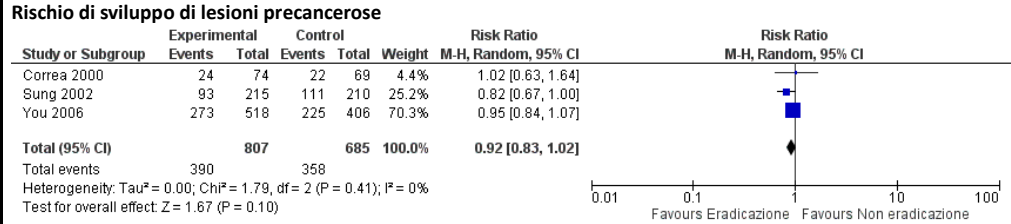
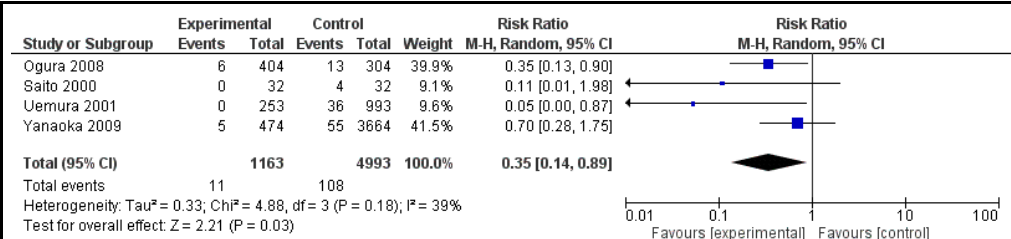
**Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (RCT)**



**Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (pazienti con cancro gastrico temprano) (RCT)**



**Rischio di sviluppo di carcinoma gastrico (OS)**



<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	La fiducia nelle prove è stata giudicata BASSA a causa di imprecisione delle stime e rischi di bias.	
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> </ul>	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo rimozione dei duplicati, di cui sono stati valutati in full-text 4 studi.	Il panel è concorde nel ritenere la problematica come riconosciuta anche dai pazienti che si avvicinano all'ambulatorio del medico di medicina generale/gastroenterologo

<ul style="list-style-type: none"> <li>● No important uncertainty or variability</li> </ul>		Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	
<h3>Balance of effects</h3> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>			Il panel è concorde nel ritenere l'intervento fondamentale come prevenzione primaria per poter ridurre il rischio di cancerogenesi gastrica in assenza di metodiche screening riconosciute.
<h3>Equity</h3> <p>What would be the impact on health equity?</p>			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>		Il costo di un ciclo di terapia eradicante è assolutamente sostenibile da parte del SSN
<h3>Acceptability</h3> <p>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo rimozione dei duplicati, di cui sono stati valutati in full-text 4 studi.</p>		Il panel è concorde nel ritenere la problematica come presente e affrontata nella quotidianità anche da parte dei



<ul style="list-style-type: none"> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Sono stati inclusi due studi (1, 2).</p> <p><b>Accettabilità da parte dei clinici (medicina generale)</b></p> <p>I due studi inclusi valutano gli atteggiamenti dei medici di medicina generale in relazione allo Helicobacter pylori in due paesi: Israel e Spagna.</p> <p>Nello studio di Boltin et al 2016 (1), tramite l'utilizzo di un questionario su Internet hanno chiesto ai medici cinque domande correlate al rilevamento di H. pylori, due correlate al trattamento, tre correlate al cancro gastrico e tre correlate allo screening. Un totale di 314 medici hanno risposto [140 (52%) uomini, età 48,2 ± 12,9 anni]. Del totale dei partecipanti, 292 (93,0%) utilizzano come trattamento di prima linea una terapia a base di claritromicina, 95 (30,3%) utilizzano levofloxacina o un protocollo a base di bismuto come trattamento di seconda linea. 137 (43,6%) intervistati confermano sistematicamente l'eradicazione con un test non invasivo, in conformità con le linee guida. Altri 128 (40,8%) intervistati confermano l'eradicazione in pazienti con sintomi in corso o significativa patologia gastrointestinale come ulcera o linfoma del tessuto linfoide associato a mucosa e 49 (15,6%) non confermano mai l'eradicazione. Il legame eziologico tra H. pylori e cancro gastrico era ritenuto "definito" da 130 (45,0%) intervistati, "equivoco" da 141 (48,8%) e "inesistente" da 18 (6,2%). Alla domanda se l'eradicazione riduce il rischio di sviluppare il cancro gastrico, 188 (65,1%) hanno concordato, 83 (28,7%) erano equivoci e 18 (6,2%) hanno obiettato.</p> <p>Il livello di conformità alle raccomandazioni delle linee guida è stato complessivamente basso. L'adesione alle linee guida è stata associata una età più giovane, al fatto di lavorare in una clinica urbana nel centro della città e ad un elevato volume di pazienti con H. pylori.</p> <p>Per quanto riguarda lo studio di McNicholl et al 2019 (2), gli autori hanno utilizzato un sondaggio online che indagava su 140 variabili relative ai dati demografici, tipo di pratica, educazione continua ricevuta, preferenze su gestione e accesso alle tecnologie sanitarie.</p> <p>Sono state analizzate in totale 1445 risposte, ricevute tra dicembre 2017 e aprile 2018. Il 59% dei partecipanti proveniva dal contesto urbano, il 20% da semi-urbani e il 21% da zone rurali; il 93% ha fornito prassi pubbliche. Oltre il 40% ha letto almeno un consenso di Maastricht (24% Maastricht V) e il 34% ha frequentato un corso relativo a H. pylori. Il 16% non ha riportato alcun accesso diretto a nessun metodo diagnostico validato, solo il 44% al test del respiro sull'urea e il 33% non ha fatto riferimento sistematicamente al test di conferma dell'eradicazione. Il trattamento di prima scelta di scelta era la tripla terapia standard nel 56%, seguita dalla terapia concomitante (28%). Solo il 20% dei medici ha aderito in modo ottimale alle raccomandazioni. Alcuni fattori sono stati associati a un più alto livello di aderenza alle raccomandazioni, come la natura pubblica della pratica clinica (vs sovvenzionata e privata), il numero di trattamenti prescritti all'anno e il livello di aggiornamento educativo.</p> <p>Gli autori hanno concluso che, sebbene alcuni miglioramenti delle linee guida siano stati parzialmente incorporati, il livello di adesione alle raccomandazioni è ancora scarso e ritardato.</p>	<p>medici di medicina generali/gastroenterologi a cui i pazienti si rivolgono per la prima valutazione</p>
---	--	--

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 5 documenti dopo rimozione dei duplicati, di cui sono stati valutati in full-text 4 studi.</p> <p>È stato incluso uno studio (2).</p> <p>Lo studio di McNicholl et al 2019 (2) valuta gli atteggiamenti, le percezioni, i limiti e l'adesione alle raccomandazioni nella gestione di Infezione da Helicobacter pylori e dispepsia dei medici di assistenza primaria in Spagna. Gli autori hanno utilizzato un sondaggio online che valutava 140 variabili relative ai dati demografici, tipo di pratica, educazione continua ricevuta, preferenze su gestione e accesso alle tecnologie sanitarie.</p> <p>Dalle risposte ai questionari risulta che il livello di adesione alle raccomandazioni è scarso e ritardato. Gli autori hanno identificato alcune barriere per l'implementazione delle raccomandazioni: (a) mancanza di informazioni scientificamente solide riguardanti le statistiche locali, o persino nazionali, sulla prevalenza e il tasso di resistenza dell'infezione da H. pylori in Spagna (oltre l'80% non conosceva questi dati, e uno dei quattro ha dichiarato che non c'erano dati pubblicati), il che ostacola il livello di evidenza delle raccomandazioni e la loro assimilazione da parte dei professionisti, (b) mancanza di accesso a metodi diagnostici validati (16%).</p>	<p>Gli studi valutati non rispecchiano la realtà dei medici di medicina generali italiani tra cui, come ritenuto dal panel, viene riconosciuta la necessità di procedere con l'intervento sia per il beneficio sintomatico che per la riduzione del rischio di cancerogenesi</p>

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	<b>Small</b>	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know

	GIUDIZI						
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	<b>Strong recommendation for the intervention</b> <input checked="" type="radio"/>
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Recommendation

POSITIVA FORTE

### Justification

Pur in presenza di moderati effetti a favore ed una bassa qualità delle evidenze, il panel considera come prioritaria la necessità di eseguire l'intervento come misura di prevenzione primaria atta a ridurre il rischio di cancerogenesi nella neoplasia gastrica ove attualmente non sono implementate misure di screening

## DOMANDA 2

**Dovrebbe il consulto genetico vs non farlo essere utilizzato per pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di tipo diffuso ereditario, di età < 50 anni o con storia familiare sospetta**

POPULATION:	pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di tipo diffuso ereditario, di età < 50 anni o con storia familiare sospetta
INTERVENTION:	il consulto genetico

COMPARISON:	non farlo
MAIN OUTCOMES:	<b>Desiderabili:</b> Pianificare un percorso di sorveglianza clinico/strumentale nei famigliari; Ricerca di trial clinici per offrire nuove opportunità terapeutiche; Affidamento del paziente ad un centro di riferimento; Identificazione di familiari sani portatori di mutazione patogenetica; Attuazione di strategie di profilassi primaria o diagnosi precoce nei familiari sani portatori di mutazione patogenetica; Tasso di forme tumorali infiltranti nei familiari portatori di mutazione patogenetica; Individuazione di pazienti a rischio; Ricerca di varianti genetiche oltre le mutazioni CDH1; Riduzione dell'incidenza dei tumori gastrici ereditari; Riduzione del rischio di sviluppo altri tumori; Riduzione del rischio di sviluppo di tumori nei familiari; Sopravvivenza. <b>Indesiderabili:</b> Tasso di procedure endoscopiche falsamente negative nei portatori di mutazione patogenetica; Tasso di complicanze della chirurgia profilattica nei portatori di mutazione patogenetica; Impatto psicologico sul paziente; Impatto psicologico sui familiari; aumento delle spese sanitarie/costi.
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Il cancro gastrico, una forma aggressiva di cancro, ha uno dei più alti tassi di incidenza e mortalità al mondo. L'incidenza di cancro gastrico (età 0-74 anni) è la quinta più alta al mondo tra i due sessi, essendo la quarta più alta tra i maschi e l'ottava più alta tra le femmine. La mortalità è molto imminente soprattutto con gli stadi avanzati del cancro gastrico, con il terzo più alto tasso di mortalità al mondo (0-74 anni) (terzo più alto tra i maschi e quinto più alto tra le femmine). Il cancro gastrico può essere suddiviso in tipi, tipo intestinale e tipo diffuso. L'incidenza complessiva e la mortalità del carcinoma gastrico di tipo sporadico e intestinale sono diminuite negli ultimi anni, ma si osserva un aumento del carcinoma gastrico di tipo diffuso soprattutto nel gruppo di giovani di età compresa tra 20 e 50 anni (1). Un sottogruppo di popolazione di pazienti con cancro gastrico diffuso è associato a sindromi di cancro gastrico ereditario (HDGC) dovute a mutazioni germinali eterozigoti nel gene E-caderina (E-cad noto anche come CDH1). L'incidenza di HDGC dovuta alla mutazione germinale CDH1 varia dall'1% al 3% (2).</p>	

Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 40 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 10 studi. 8 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no esito (5), no intervento (1) e no disegno di studio (2) (36, 37, 38, 39, 40, 2, 41, 42).</p> <p>Sono stati inclusi 2 revisione sistematiche (1)(43).</p> <p>Lo studio di Goud 2020 (1) è una revisione sistematica che ha incluso 45 studi che valutano diversi aspetti del carcinoma gastrico di tipo diffuso: la sorveglianza di CDH1 e la gestione della chirurgia. Mentre la revisione sistematica di Seevaratnam 2011 (43), che ha incluso un totale di 70 studi, aveva come obiettivo identificare studi sulle raccomandazioni per lo screening CDH1 e gastrectomia profilattica, risultati del test CDH1 in pazienti con HDGC e risultati sulla gastrectomia profilattica nei pazienti con HDGC.</p> <p><u>Sorveglianza CDH1 (Goud 2020)</u></p> <p>Tra gli studi inclusi nella revisione sistematica di Goud 2020 (1), 10 sono studi di casi clinici di varie famiglie con anamnesi personale o familiare di carcinoma gastrico di tipo diffuso che sono state sottoposte a test genetici per la mutazione CDH1 (44, 45, 46, 47, 48, 49, 33, 50, 51, 52). Su 63 persone nello studio che erano sospettate di carcinoma gastrico di tipo diffuso sulla base della loro storia personale e familiare, il 67% (42 pazienti) era positivo per carcinoma gastrico di tipo diffuso, l'88% (37 pazienti) è risultato avere una mutazione CDH1 positiva e nella loro famiglia. I maschi sono risultati più inclini a sviluppare il cancro gastrico diffuso ereditario (HDGC) rispetto alle femmine. A tutti i pazienti è stato consigliato di sottoporsi regolarmente a un'endoscopia di routine e biopsie periodiche per verificare eventuali cambiamenti nella loro architettura dei tessuti. Tutti i 42 pazienti presentavano adenocarcinoma a cellule ad anello con castone sulla morfologia dei tessuti. È stato riscontrato che alcune delle mutazioni studiate nei pazienti presentavano una mutazione missenso o una mutazione frameshift, essendo la mutazione missenso la più comune. Uno altro studio incluso nella revisione che includeva 43 famiglie, 42 positive per cancro gastrico diffuso e l'altra di tipo intestinale, sono state trovate mutazioni CDH1 in più del 30% delle famiglie e 12 di queste famiglie hanno mostrato una storia familiare di più casi di cancro al seno lobulare con un pattern di ereditarietà autosomica dominante di queste mutazioni e quasi il 50% di queste mutazioni ha mostrato di avere una linea germinale che tronca le mutazioni CDH1 (6).</p> <p>Secondo un altro studio incluso (53), il pattern di ereditarietà autosomica dominante di queste mutazioni richiede un secondo colpo per la progressione del cancro e questo secondo colpo di solito in una mutazione germinale CDH1 è risultato essere dovuto all'iper metilazione del promotore. In uno studio condotto su 183 pazienti che hanno soddisfatto i criteri clinici IGCLC (Internal Gastric Cancer Linkage Consortium) per HDGC, quasi il 20% dei casi ha mostrato mutazioni CDH1 definite e il rischio di sviluppare HDGC nel corso della vita è risultato compreso tra il 60 e</p>	

	<p>l'80% nei maschi e quasi il 60% nelle femmine e il rischio di sviluppare cancro al seno lobulare invasivo nel corso della vita è risultato essere superiore al 42% con le stesse mutazioni CDH1 (54).</p> <p><u>Gestione della chirurgia (Goud 2020)</u> Tre studi identificati nella revisione di Goud 2020 hanno studiato il nuovo metodo di approccio per la gastrectomia attraverso la laparoscopia. Uno studio ha eseguito sei gastrectomia laparoscopica su pazienti portatori di mutazione CDH1 e si è concluso con una maggiore compliance del paziente per un approccio laparoscopico a basso rischio e sicuro. L'esame istopatologico di tutti e sei i campioni ha mostrato cambiamenti invasivi delle cellule dell'anello con sigillo (55). Uno studio condotto nel 2007 è stato uno dei primi ad avere un approccio laparoscopico per la gastrectomia totale con risultati favorevoli (3). Un altro studio è stato condotto su 11 pazienti portatori di mutazione CDH1 sottoposti a gastrectomia totale laparoscopica con ricostruzione della tasca digiunale e sono stati ottenuti risultati simili. Durante il test per l'istopatologia, più dell'80% del campione resecato presentava SRCC (Signet Ring Cell Cancer) invasivo (4). Anche la comparsa di sintomi postoperatori come perdite, perdite di sangue, rottura della ferita è bassa nelle procedure laparoscopiche (3, 4).</p> <p><u>Test CDH1 in pazienti con cancro gastrico diffuso ereditario (HDGC) (Seevaratnam 2011)</u> Un totale di 9 studi inclusi (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) hanno riportato i risultati dei test CDH1 secondo i criteri di screening HDGC. Tra quelli con HDGC, 322 sono stati sottoposti a screening utilizzando i criteri di screening IGCLC e IGCLC modificato CDH1 e il 29% è risultato positivo. Tuttavia, tra le famiglie con due o più casi di carcinoma gastrico con almeno un caso di carcinoma gastrico diffuso e una diagnosi prima dei 50 anni, dei 148 pazienti sottoposti a screening, il 47% è risultato positivo. In modo simile, tra le famiglie con tre o più casi di carcinoma gastrico indipendentemente dall'età di insorgenza con almeno un caso di carcinoma gastrico diffuso, dei 59 pazienti sottoposti a screening solo il 10% è risultato positivo. Quando sono stati considerati entrambi questi criteri, IGCLC e CDH1 modificato, il 35% è risultato positivo su 229 pazienti sottoposti a screening. Considerando solo quegli individui isolati con diagnosi di DGC prima dei 45 anni, dei 19 pazienti che sono stati sottoposti a screening, il 10,5% è risultato positivo; considerando che una diagnosi di carcinoma gastrico diffuso prima dei 35 anni ha dato un tasso di test positivo dell'8% tra 37 individui sottoposti a screening. I criteri di screening CDH1 modificati di un membro della famiglia con diagnosi di carcinoma gastrico diffuso e di un altro con carcinoma mammario lobulare non hanno prodotto alcun test di mutazione positivo; tuttavia, quando sono state prese in considerazione famiglie con più casi di carcinoma mammario lobulare con o senza casi di carcinoma gastrico diffuso, il 23% è risultato positivo (tre dei 13 pazienti sottoposti a screening). Uno dei due individui è risultato positivo quando soddisfaceva i criteri di un membro della famiglia con diagnosi di carcinoma gastrico diffuso e un altro con cancro al colon. Quando è stata richiesta la presenza specifica di cancro del colon con cellule ad anello con sigillo insieme a un caso di carcinoma gastrico diffuso, il 33% (uno su tre pazienti) è risultato positivo.</p> <p><u>Gastrectomia profilattica (Seevaratnam 2011)</u> 28 studi inclusi (14, 5, 15, 7, 16, 17, 3, 8, 18, 19, 20, 12, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35) hanno riportato risultati di gastrectomia profilattica in pazienti HDGC. Un totale di 357 pazienti di 60 famiglie sono stati sottoposti a screening per le mutazioni CDH1. Nove (2,5%) di questi pazienti presentavano sintomi, mentre 226</p>	
--	---	--

	<p>(63,3%) di questi pazienti erano asintomatici. Nessuna informazione era disponibile per 122 pazienti. Dei 357 pazienti sottoposti a screening, 220 pazienti (61,6%) sono risultati positivi alle mutazioni CDH1. Tra coloro che sono risultati positivi, 51 pazienti (23,2%) hanno rifiutato di sottoporsi a gastrectomia profilattica, mentre 169 pazienti (76,8%) sono stati sottoposti a gastrectomia profilattica. Di questi 169 pazienti, il 62,7% (106 pazienti) ha avuto biopsie endoscopiche preoperatorie negative. La procedura non era preventiva in 21 pazienti (12,4%) in quanto sono risultati positivi al cancro durante lo screening preoperatorio. Nessuna informazione era disponibile per 42 pazienti. L'istopatologia positiva è stata definita come l'intero spettro della malattia, comprese le lesioni precoci (cioè, focolai di cellule ad anello con sigillo) a lesioni avanzate (cioè, linite plastica). Dopo gastrectomia profilattica, l'87% (147 pazienti) ha avuto risultati istopatologici positivi, mentre solo il 10% (17 pazienti) ha avuto risultati patologici finali negativi. L'istopatologia non è stata riportata in 5 pazienti (3,0%). Tra i 147 pazienti con patologia finale positiva, il 64,6% dei campioni positivi conteneva focolai di cellule ad anello con sigillo. Non sono state trovate mutazioni CDH1 in 137 pazienti (38,4%). Tuttavia, 11 (8,0%) di questi pazienti hanno deciso di sottoporsi a una gastrectomia profilattica prima del test CDH1 e alla fine questi pazienti sono stati trovati negativi per le mutazioni CDH1 e tutti hanno avuto risultati istopatologici finali negativi. Due di questi pazienti avevano risultati falsi positivi al test di mutazione CDH1.</p>	
<p><b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> Large  <input type="radio"/> Moderate  <input checked="" type="radio"/> Small  <input type="radio"/> Trivial  <input type="radio"/> Varies  <input type="radio"/> Don't know         </p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 40 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 10 studi. 8 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no esito (5), no intervento (1) e no disegno di studio (2) (36, 37, 38, 39, 40, 2, 41, 42). Sono stati inclusi 2 revisione sistematiche (1)(43). Lo studio di Goud 2020 (1) è una revisione sistematica che ha incluso 45 studi che valutano diversi aspetti del carcinoma gastrico di tipo diffuso: la sorveglianza di CDH1 e la gestione della chirurgia. Mentre la revisione sistematica di Seevaratnam 2011 (43), che ha incluso un totale di 70 studi, aveva come obiettivo identificare studi sulle raccomandazioni per lo screening CDH1 e gastrectomia profilattica, risultati del test CDH1 in pazienti con HDGC e risultati sulla gastrectomia profilattica nei pazienti con HDGC. <u>Sorveglianza CDH1 (Goud 2020)</u> Tra gli studi inclusi nella revisione sistematica di Goud 2020 (1), 10 sono studi di casi clinici di varie famiglie con anamnesi personale o familiare di carcinoma gastrico di tipo diffuso che sono state sottoposte a test genetici per la mutazione CDH1 (44, 45, 46, 47, 48, 49, 33, 50, 51, 52). Su 63 persone nello studio che erano sospettate di carcinoma gastrico di tipo diffuso sulla base della loro storia personale e familiare, il 67% (42 pazienti) era positivo per carcinoma gastrico di tipo diffuso, l'88% (37 pazienti) è risultato avere una mutazione CDH1 positiva e nella loro famiglia. I maschi sono risultati più inclini a sviluppare il cancro gastrico diffuso ereditario (HDGC) rispetto alle femmine. A tutti i pazienti è stato consigliato di sottoporsi regolarmente a un'endoscopia di routine e biopsie periodiche per verificare eventuali cambiamenti nella loro architettura dei tessuti. Tutti i 42 pazienti presentavano adenocarcinoma a cellule ad anello con sigillo sulla morfologia dei tessuti. È stato riscontrato che alcune delle mutazioni studiate nei pazienti presentavano una mutazione missenso o una mutazione frameshift, essendo la mutazione missenso la più comune. Uno altro studio incluso nella revisione che includeva 43 famiglie, 42 positive per cancro gastrico diffuso e l'altra di tipo intestinale, sono state trovate mutazioni CDH1 in più</p>	



del 30% delle famiglie e 12 di queste famiglie hanno mostrato una storia familiare di più casi di cancro al seno lobulare con un pattern di ereditarietà autosomica dominante di queste mutazioni e quasi il 50% di queste mutazioni ha mostrato di avere una linea germinale che tronca le mutazioni CDH1 (6). Secondo un altro studio incluso (53), il pattern di ereditarietà autosomica dominante di queste mutazioni richiede un secondo colpo per la progressione del cancro e questo secondo colpo di solito in una mutazione germinale CDH1 è risultato essere dovuto all'ipermetilazione del promotore. In uno studio condotto su 183 pazienti che hanno soddisfatto i criteri clinici IGCLC (Internal Gastric Cancer Linkage Consortium) per HDGC, quasi il 20% dei casi ha mostrato mutazioni CDH1 definite e il rischio di sviluppare HDGC nel corso della vita è risultato compreso tra il 60 e l'80% nei maschi e quasi il 60% nelle femmine e il rischio di sviluppare cancro al seno lobulare invasivo nel corso della vita è risultato essere superiore al 42% con le stesse mutazioni CDH1 (54). Gestione della chirurgia (Goud 2020) Tre studi identificati nella revisione di Goud 2020 hanno studiato il nuovo metodo di approccio per la gastrectomia attraverso la laparoscopia. Uno studio ha eseguito sei gastrectomia laparoscopica su pazienti portatori di mutazione CDH1 e si è concluso con una maggiore compliance del paziente per un approccio laparoscopico a basso rischio e sicuro. L'esame istopatologico di tutti e sei i campioni ha mostrato cambiamenti invasivi delle cellule dell'anello con castone (55). Uno studio condotto nel 2007 è stato uno dei primi ad avere un approccio laparoscopico per la gastrectomia totale con risultati favorevoli (3). Un altro studio è stato condotto su 11 pazienti portatori di mutazione CDH1 sottoposti a gastrectomia totale laparoscopica con ricostruzione della tasca digiunale e sono stati ottenuti risultati simili. Durante il test per l'istopatologia, più dell'80% del campione resecato presentava SRCC (Signet Ring Cell Cancer) invasivo (4). Anche la comparsa di sintomi postoperatori come perdite, perdite di sangue, rottura della ferita è bassa nelle procedure laparoscopiche (3, 4). Test CDH1 in pazienti con cancro gastrico diffuso ereditario (HDGC) (Seevaratnam 2011) Un totale di 9 studi inclusi (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13) hanno riportato i risultati dei test CDH1 secondo i criteri di screening HDGC. Tra quelli con HDGC, 322 sono stati sottoposti a screening utilizzando i criteri di screening IGCLC e IGCLC modificato CDH1 e il 29% è risultato positivo. Tuttavia, tra le famiglie con due o più casi di carcinoma gastrico con almeno un caso di carcinoma gastrico diffuso e una diagnosi prima dei 50 anni, dei 148 pazienti sottoposti a screening, il 47% è risultato positivo. In modo simile, tra le famiglie con tre o più casi di carcinoma gastrico indipendentemente dall'età di insorgenza con almeno un caso di carcinoma gastrico diffuso, dei 59 pazienti sottoposti a screening solo il 10% è risultato positivo. Quando sono stati considerati entrambi questi criteri, IGCLC e CDH1 modificato, il 35% è risultato positivo su 229 pazienti sottoposti a screening. Considerando solo quegli individui isolati con diagnosi di DGC prima dei 45 anni, dei 19 pazienti che sono stati sottoposti a screening, il 10,5% è risultato positivo; considerando che una diagnosi di carcinoma gastrico diffuso prima dei 35 anni ha dato un tasso di test positivo dell'8% tra 37 individui sottoposti a screening. I criteri di screening CDH1 modificati di un membro della famiglia con diagnosi di carcinoma gastrico diffuso e di un altro con carcinoma mammario lobulare non hanno prodotto alcun test di mutazione positivo; tuttavia, quando sono state prese in considerazione famiglie con più casi di carcinoma mammario lobulare con o senza casi di carcinoma gastrico diffuso, il 23% è risultato positivo (tre dei 13 pazienti sottoposti a screening). Uno dei due individui è risultato positivo quando soddisfaceva i criteri di un membro della famiglia con diagnosi di carcinoma gastrico diffuso e un altro con cancro al colon. Quando è stata richiesta la presenza specifica di cancro del colon con cellule ad anello con sigillo insieme a un caso di carcinoma gastrico diffuso, il 33% (uno su tre pazienti) è risultato positivo. Gastrectomia profilattica (Seevaratnam 2011) 28 studi inclusi (14, 5, 15, 7, 16, 17, 3, 8, 18, 19, 20, 12, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35) hanno riportato risultati di gastrectomia profilattica in pazienti HDGC. Un totale di 357 pazienti di 60 famiglie sono stati sottoposti a screening per le mutazioni CDH1. Nove (2,5%) di questi pazienti presentavano sintomi, mentre 226 (63,3%) di questi pazienti erano asintomatici. Nessuna informazione era disponibile per 122 pazienti. Dei 357 pazienti sottoposti a screening, 220 pazienti (61,6%) sono risultati positivi alle

	<p>mutazioni CDH1. Tra coloro che sono risultati positivi, 51 pazienti (23,2%) hanno rifiutato di sottoporsi a gastrectomia profilattica, mentre 169 pazienti (76,8%) sono stati sottoposti a gastrectomia profilattica. Di questi 169 pazienti, il 62,7% (106 pazienti) ha avuto biopsie endoscopiche preoperatorie negative. La procedura non era preventiva in 21 pazienti (12,4%) in quanto sono risultati positivi al cancro durante lo screening preoperatorio. Nessuna informazione era disponibile per 42 pazienti. L'istopatologia positiva è stata definita come l'intero spettro della malattia, comprese le lesioni precoci (cioè, focolai di cellule ad anello con sigillo) a lesioni avanzate (cioè, linite plastica). Dopo gastrectomia profilattica, l'87% (147 pazienti) ha avuto risultati istopatologici positivi, mentre solo il 10% (17 pazienti) ha avuto risultati patologici finali negativi. L'istopatologia non è stata riportata in 5 pazienti (3,0%). Tra i 147 pazienti con patologia finale positiva, il 64,6% dei campioni positivi conteneva focolai di cellule ad anello con castone. Non sono state trovate mutazioni CDH1 in 137 pazienti (38,4%). Tuttavia, 11 (8,0%) di questi pazienti hanno deciso di sottoporsi a una gastrectomia profilattica prima del test CDH1 e alla fine questi pazienti sono stati trovati negativi per le mutazioni CDH1 e tutti hanno avuto risultati istopatologici finali negativi. Due di questi pazienti avevano risultati falsi positivi al test di mutazione CDH1.</p>	
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza delle prove è Molto bassa per alto rischio di bias (bias di selezione per mancanza di gruppo di confronto) e per indirectness (mancanza del gruppo di confronto e degli esiti prioritizzati).</p>	
<p><b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuno studio è stato trovato.</p>	<p>Il panel è concorde nel ritenere la problematica come riconosciuta anche dai pazienti che si avvicinano agli ambulatori di oncologia</p>

<input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
<h3>Balance of effects</h3> <p>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		<p>La difficoltà nel realizzare trial randomizzati in merito preclude la possibilità di avere un giudizio basato su EBM. Ad ogni modo la presenza di uno o più criteri familiari associati o meno all'età &lt;50 anni alla diagnosi e alla presenza di istotipo diffuso deve spingere il clinico a considerare il paziente per un consulto genetico</p>
<h3>Equity</h3> <p>What would be the impact on health equity?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuno studio è stato trovato.	<p>Non è possibile basarsi sull'EBM per valutare l'impatto del counseling sull'attività del singolo specialista e sulle risorse necessaria per perseguirla. Allo stato attuale dei fatti l'importanza della centralizzazione di questi casi presso centri di riferimento potrebbe ridurre i costi di esecuzione di test genetici senza la corretta indicazione specialistica.</p>
<h3>Acceptability</h3> <p>Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes	Nessuno studio è stato trovato.	<p>Pur in assenza di evidenze basate su EBM, il panel è concorde nel ritenere che anche i pazienti siano maggiormente realizzati</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		nel sentirsi indirizzati quando necessario a centri di riferimento per counseling genetico.
<b>Feasibility</b>		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	Nessuno studio è stato trovato.	Pur in assenza di evidenze, il panel è concorde nel ritenere il counseling genetico implementabile nella pratica quotidiana pur necessitando di strutture di riferimento per lo svolgimento dello stesso.

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	<b>Small</b>	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

GIUDIZI							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Recommendation

POSITIVA DEBOLE

In pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di tipo diffuso ereditario, di età < 50 anni o con storia familiare sospetta, il consulto genetico può essere preso in considerazione.

### Implementation considerations

Dopo discussione all'interno del panel si condivide la necessità di un percorso dedicato in centri di riferimento per i pazienti e familiari affetti da mutazioni germinali eterozigoti nel gene E-caderina al fine di un corretto management clinico.

## REFERENCES SUMMARY

1. Goud, H. K., Mehkari, Z., Mohammed, L., Javed, M., Althwanay, A., Ahsan, F., Oliveri, F., Rutkofsky, I. H.. Significance of E-cadherin Gene Mutations in Patients With Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*; Sep 12 2020.
2. Shenoy, S.. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management. *Cancer Manag Res*; 2019.
3. Francis, W. P., Rodrigues, D. M., Perez, N. E., Lonardo, F., Weaver, D., Webber, J. D.. Prophylactic laparoscopic-assisted total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *Jsls*; Jan-Mar 2007.
4. Haverkamp, L., van der Sluis, P. C., Ausems, M. G., van der Horst, S., Siersema, P. D., Ruurda, J. P., Offerhaus, G. J., van Hillegersberg, R.. Prophylactic Laparoscopic Total Gastrectomy with Jejunal Pouch Reconstruction in Patients Carrying a CDH1 Germline Mutation. *J Gastrointest Surg*; Dec 2015.
5. Kaurah, P., MacMillan, A., Boyd, N., Senz, J., De Luca, A., Chun, N., Suriano, G., Zaor, S., Van Manen, L., Gilpin, C., Nikkel, S., Connolly-Wilson, M., Weissman, S., Rubinstein, W. S., Sebold, C., Greenstein, R., Stroop, J., Yim, D., Panzini, B., McKinnon, W., Greenblatt, M., Wirtzfeld, D., Fontaine, D., Coit, D., Yoon, S., Chung, D., Lauwers, G., Pizzuti, A., Vaccaro, C., Redal, M. A., Oliveira, C., Tischkowitz, M., Olschwang, S., Gallinger, S., Lynch, H., Green, J., Ford, J., Pharoah, P., Fernandez, B., Huntsman, D.. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *Jama*; Jun 6 2007.
6. Brooks-Wilson, A. R., Kaurah, P., Suriano, G., Leach, S., Senz, J., Grehan, N., Butterfield, Y. S., Jeyes, J., Schinas, J., Bacani, J., Kelsey, M., Ferreira, P., MacGillivray, B., MacLeod, P., Micek, M., Ford, J., Foulkes, W., Australie, K., Greenberg, C., LaPointe, M., Gilpin, C., Nikkel, S., Gilchrist, D., Hughes, R., Jackson, C. E., Monaghan, K. G., Oliveira, M. J., Seruca, R., Gallinger, S., Caldas, C., Huntsman, D.. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet*; Jul 2004.
7. Lynch, H. T., Silva, E., Wirtzfeld, D., Hebbard, P., Lynch, J., Huntsman, D. G.. Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *The Surgical clinics of North America*; Aug 2008.
8. Gayther, S. A., Gorringe, K. L., Ramus, S. J., Huntsman, D., Roviello, F., Grehan, N., Machado, J. C., Pinto, E., Seruca, R., Halling, K., MacLeod, P., Powell, S. M., Jackson, C. E., Ponder, B. A., Caldas, C.. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Research*; Sep 15 1998.
9. Richards, F. M., McKee, S. A., Rajpar, M. H., Cole, T. R., Evans, D. G., Jankowski, J. A., McKeown, C., Sanders, D. S., Maher, E. R.. Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet*; Apr 1999.
10. Roviello, F., Corso, G., Pedrazzani, C., Marrelli, D., De Falco, G., Suriano, G., Vindigni, C., Berardi, A., Garosi, L., De Stefano, A., Leoncini, L., Seruca, R., Pinto, E.. High incidence of familial gastric cancer in Tuscany, a region in Italy. *Oncology*; 2007.
11. Roviello, F., Corso, G., Pedrazzani, C., Marrelli, D., De Falco, G., Berardi, A., Garosi, L., Suriano, G., Vindigni, C., De Stefano, A., Leoncini, L., Seruca, R., Pinto, E.. Hereditary diffuse gastric cancer and E-cadherin: description of the first germline mutation in an Italian family. *Eur J Surg Oncol*; May 2007.
12. Suriano, G., Yew, S., Ferreira, P., Senz, J., Kaurah, P., Ford, J. M., Longacre, T. A., Norton, J. A., Chun, N., Young, S., Oliveira, M. J., Macgillivray, B., Rao, A., Sears, D., Jackson, C. E., Boyd, J., Yee, C., Deters, C., Pai, G. S., Hammond, L. S., McGivern, B. J., Medgyesy, D., Sartz, D., Arun, B., Oelschlager, B. K., Upton, M. P., Neufeld-Kaiser, W., Silva, O. E., Donenberg, T. R., Kooby, D. A., Sharma, S., Jonsson, B. A., Gronberg, H., Gallinger, S., Seruca, R., Lynch, H., Huntsman, D. G.. Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res*; Aug 1 2005.
13. Yoon, K. A., Ku, J. L., Yang, H. K., Kim, W. H., Park, S. Y., Park, J. G.. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet*; 1999.
14. Hebbard, P. C., Macmillan, A., Huntsman, D., Kaurah, P., Carneiro, F., Wen, X., Kwan, A., Boone, D., Burse, F., Green, J., Fernandez, B., Fontaine, D., Wirtzfeld, D. A.. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Annals of Surgical Oncology*; Jul 2009.
15. Lynch, H. T., Grady, W., Suriano, G., Huntsman, D.. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol*; Jun 1 2005.
16. Lynch, H. T., Grady, W., Lynch, J. F., Tsuchiya, K. D., Wiesner, G., Markowitz, S. D.. E-cadherin mutation-based genetic counseling and hereditary diffuse gastric carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*; Oct 1 2000.
17. Chung, D. C., Yoon, S. S., Lauwers, G. Y., Patel, D.. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22-2007. A woman with a family history of gastric and breast cancer. *N Engl J Med*; Jul 19 2007.
18. Huntsman, D. G., Carneiro, F., Lewis, F. R., MacLeod, P. M., Hayashi, A., Monaghan, K. G., Maung, R., Seruca, R., Jackson, C. E., Caldas, C.. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med*; Jun 21 2001.
19. Newman, E. A., Mulholland, M. W.. Prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *J Am Coll Surg*; Apr 2006.
20. Rogers, W. M., Dobo, E., Norton, J. A., Van Dam, J., Jeffrey, R. B., Huntsman, D. G., Kingham, K., Chun, N., Ford, J. M., Longacre, T. A.. Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin (CDH1): pathologic findings with clinical implications. *Am J Surg Pathol*; Jun 2008.
21. Suriano, G., Seixas, S., Rocha, J., Seruca, R.. A model to infer the pathogenic significance of CDH1 germline missense variants. *J Mol Med (Berl)*; Dec 2006.
22. Barber, M. E., Save, V., Carneiro, F., Dwerryhouse, S., Lao-Sirieix, P., Hardwick, R. H., Caldas, C., Fitzgerald, R. C.. Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J Pathol*; Nov 2008.
23. Carneiro, F., Huntsman, D. G., Smyrk, T. C., Owen, D. A., Seruca, R., Pharoah, P., Caldas, C., Sobrinho-Simões, M.. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol*; Jun 2004.

24. Caron, O., Schielke, A., Svrcek, M., Fléjou, J. F., Garzon, J., Olschwang, S., Sézeur, A.. Usefulness of prophylactic gastrectomy in a novel large hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) family. *The American journal of gastroenterology*; Aug 2008.
25. Charlton, A., Blair, V., Shaw, D., Parry, S., Guilford, P., Martin, I. G.. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut*; Jun 2004.
26. Chun, Y. S., Lindor, N. M., Smyrk, T. C., Petersen, B. T., Burgart, L. J., Guilford, P. J., Donohue, J. H.. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated?. *Cancer*; Jul 1 2001.
27. Framp, A.. Diffuse gastric cancer. *Gastroenterol Nurs*; May-Jun 2006.
28. Gaya, D. R., Stuart, R. C., Going, J. J., Stanley, A. J.. Hereditary diffuse gastric cancer associated with E-cadherin mutation: penetrance after all. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; Dec 2008.
29. Gaya, D. R., Stuart, R. C., McKee, R. F., Going, J. J., Davidson, R., Stanley, A. J.. E-cadherin mutation-associated diffuse gastric adenocarcinoma: penetrance and non-penetrance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; Dec 2005.
30. Lewis, F. R., Mellinger, J. D., Hayashi, A., Lorelli, D., Monaghan, K. G., Carneiro, F., Huntsman, D. G., Jackson, C. E., Caldas, C.. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery*; Oct 2001.
31. Medina-Franco, H., Barreto-Zuñiga, R., García-Alvarez, M. N.. Preemptive total gastrectomy for hereditary gastric cancer. *J Gastrointest Surg*; Mar 2007.
32. Mukherjee A, McGarrity T, Staveley-O'Carroll K, Ruggiero F, Baker M. Hereditary diffuse gastric cancer: lifesaving potential of prophylactic gastrectomy. *Community Oncol*. 2009; 2009.
33. Norton, J. A., Ham, C. M., Van Dam, J., Jeffrey, R. B., Longacre, T. A., Huntsman, D. G., Chun, N., Kurian, A. W., Ford, J. M.. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg*; Jun 2007.
34. van Kouwen, M. C., Drenth, J. P., Oyen, W. J., de Bruin, J. H., Ligtenberg, M. J., Bonenkamp, J. J., van Krieken, J. H., Nagengast, F. M.. [18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin Cancer Res*; Oct 1 2004.
35. Oelschlager, B. K., Yigit, T., Kaufman, J. A., Pellegrini, C. A.. Hereditary diffuse gastric cancer. *MedGenMed*; Sep 14 2005.
36. Corso, G., Corso, F., Bellerba, F., Carneiro, P., Seixas, S., Cioffi, A., La Vecchia, C., Magnoni, F., Bonanni, B., Veronesi, P., Gandini, S., Figueiredo, J.. Geographical Distribution of E-cadherin Germline Mutations in the Context of Diffuse Gastric Cancer: A Systematic Review. *Cancers*; Mar 12 2021.
37. Corso, G., Pedrazzani, C., Pinheiro, H., Fernandes, E., Marrelli, D., Rinnovati, A., Pascale, V., Seruca, R., Oliveira, C., Roviello, F.. E-cadherin genetic screening and clinico-pathologic characteristics of early onset gastric cancer. *Eur J Cancer*; Mar 2011.
38. Corso, G., Marrelli, D., Pascale, V., Vindigni, C., Roviello, F.. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer*; Jan 6 2012.
39. Kangelaris, K. N., Gruber, S. B.. Clinical implications of founder and recurrent CDH1 mutations in hereditary diffuse gastric cancer. *Jama*; Jun 6 2007.
40. Rasmussen, S. A., Arnason, T., Huang, W. Y.. Deep learning for computer-assisted diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol Transl Med*; Mar 2021.
41. Vos, E. L., Salo-Mullen, E. E., Tang, L. H., Schattner, M., Yoon, S. S., Gerdes, H., Markowitz, A. J., Mandelker, D., Janjigian, Y., Offitt, K., Coit, D. G., Stadler, Z. K., Strong, V. E.. Indications for Total Gastrectomy in CDH1 Mutation Carriers and Outcomes of Risk-Reducing Minimally Invasive and Open Gastrectomies. *JAMA Surg*; Nov 1 2020.
42. Lo, W., Zhu, B., Sabesan, A., Wu, H. H., Powers, A., Sorber, R. A., Ravichandran, S., Chen, I., McDuffie, L. A., Quadri, H. S., Beane, J. D., Calzone, K., Miettinen, M. M., Hewitt, S. M., Koh, C., Heller, T., Wacholder, S., Rudloff, U.. Associations of CDH1 germline variant location and cancer phenotype in families with hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). *J Med Genet*; Jun 2019.
43. Seevaratnam, R., Coburn, N., Cardoso, R., Dixon, M., Bocicariu, A., Helyer, L.. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer*; Sep 2012.
44. Zylberberg, H. M., Sultan, K., Rubin, S.. Hereditary diffuse gastric cancer: One family's story. *World J Clin Cases*; Jan 16 2018.
45. Yelskaya, Z., Baccres, R., Salo-Mullen, E., Somar, J., Lehigh, D. A., Fasaye, G. A., Coit, D. G., Tang, L. H., Stadler, Z. K., Zhang, L.. CDH1 Missense Variant c.1679C>G (p.T560R) Completely Disrupts Normal Splicing through Creation of a Novel 5' Splice Site. *PLoS ONE*; 2016.
46. Caggiari, L., Miolo, G., Canzonieri, V., De Zorzi, M., Alessandrini, L., Corona, G., Cannizzaro, R., Santeufemia, D. A., Cossu, A., Buonadonna, A., De Re, V.. A new mutation of the CDH1 gene in a patient with an aggressive signet-ring cell carcinoma of the stomach. *Cancer Biol Ther*; Apr 3 2018.
47. Shepard, B., Yoder, L., Holmes, C.. Prophylactic Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *ACG Case Rep J*; Aug 2016.
48. Gjyshi, O., Vashi, P., Seewald, L., Kohan, M., Abboud, E., Fowler, E., Suppiah, R., Halabi, H.. Therapeutic and prophylactic gastrectomy in a family with hereditary diffuse gastric cancer secondary to a CDH1 mutation: a case series. *World J Surg Oncol*; Jul 14 2018.
49. de Campos, E. C., Ribeiro, S., Higashi, R., Manfredini, R., Kfoury, D., Cavalcanti, T. C.. Hereditary diffuse gastric cancer: laparoscopic surgical approach associated to rare mutation of CDH1 gene. *Arq Bras Cir Dig*; Apr-Jun 2015.
50. Black, M. D., Kaneshiro, R., Lai, J. I., Shimizu, D. M.. Hereditary diffuse gastric cancer associated with E-cadherin germline mutation: a case report. *Hawaii J Med Public Health*; Jul 2014.
51. Herráiz, M., Valentí, V., Sola, J., Pérez-Rojo, P., Rotellar, F., Cienfuegos, J. A.. Hereditary diffuse gastric cancer: strategies to reduce tumoral risk. *Rev Esp Enferm Dig*; Jun 2012.
52. Keller, G., Vogelsang, H., Becker, I., Hutter, J., Ott, K., Candidus, S., Grundei, T., Becker, K. F., Mueller, J., Siewert, J. R., Höfler, H.. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol*; Aug 1999.
53. Grady, W. M., Willis, J., Guilford, P. J., Dunbier, A. K., Toro, T. T., Lynch, H., Wiesner, G., Ferguson, K., Eng, C., Park, J. G., Kim, S. J., Markowitz, S.. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet*; Sep 2000.

54. Hansford, S., Kaurah, P., Li-Chang, H., Woo, M., Senz, J., Pinheiro, H., Schrader, K. A., Schaeffer, D. F., Shumansky, K., Zogopoulos, G., Santos, T. A., Claro, I., Carvalho, J., Nielsen, C., Padilla, S., Lum, A., Talhouk, A., Baker-Lange, K., Richardson, S., Lewis, I., Lindor, N. M., Pennell, E., MacMillan, A., Fernandez, B., Keller, G., Lynch, H., Shah, S. P., Guilford, P., Gallinger, S., Corso, G., Roviello, F., Caldas, C., Oliveira, C., Pharoah, P. D., Huntsman, D. G.. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA oncology*; Apr 2015.
55. Hackenson, D., Edelman, D. A., McGuire, T., Weaver, D. W., Webber, J. D.. Prophylactic laparoscopic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer

**Domanda 12:** La radioterapia-chemio preoperatoria rispetto a chemioterapia peri-operatoria in pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert I-II con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile  
**Setting:** Inpatients



**Bibliografia:** Anderegg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, M. C. M., van Vulpes, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la chemio-radioterapia preoperatoria	chemioterapia perioperatoria	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Sopravvivenza globale</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n= 172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) (p = 0,707).				⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	98/172 (57.0%)	64/131 (48.9%)	RR 1.17 (0.94 a 1.45)	8 più per 100 (da 3 meno a 22 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Tasso di resezioni R0</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	160/172 (93.0%)	120/131 (91.6%)	RR 1.02 (0.95 a 1.08)	2 più per 100 (da 5 meno a 7 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Incidenza delle metastasi a distanza</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	45/172 (26.2%)	38/131 (29.0%)	RR 0.90 (0.62 a 1.30)	3 meno per 100 (da 11 meno a 9 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Risposta patologica completa</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	26/172 (15.1%)	9/131 (6.9%)	RR 2.20 (1.07 a 4.53)	8 più per 100 (da 0 meno a 24 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Tossicità dal trattamento</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Mentre la chemioradioterapia preoperatoria era associata a un più alto tasso di esofagite di grado 3 e 4 (p = 0.000), la chemioterapia perioperatoria era associata a un più alto tasso di eventi tromboembolici di grado 3 e 4 (p = 0.000), neutropenia febbrile (p = 0,038 ), nausea (p = 0,001), vomito (p = 0,001), diarrea (p = 0,001), sindrome mano-piede (p = 0,005), mucosite (p = 0,005), complicanze cardiache (p = 0,002) e squilibri elettrici. Due pazienti nel gruppo chemioterapia perioperatoria sono deceduti durante il trattamento neoadiuvante a causa di neutropenia febbrile (tossicità di grado 5).				⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Complicanze post-chirurgiche</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	104/172 (60.5%)	79/131 (60.3%)	RR 1.00 (0.83 a 1.21)	0 meno per 100 (da 10 meno a 13 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (valutazione fatta con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

b. Nella popolazione (N = 313) ci sono 80 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, ma di questa sottopopolazione non ci sono informazioni su Siewert I, II, III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, reseca bile.

c. Meno di 400 pazienti.

## References

1. Andereg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, M. C. M., van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal J

## DOMANDA 12

**Dovrebbe la radio-chemioterapia preoperatoria vs chemioterapia peri-operatoria essere utilizzato per pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert I-II con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, reseca bile**

POPULATION:	pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert I-II con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, reseca bile
INTERVENTION:	la chemio-radioterapia preoperatoria
COMPARISON:	chemioterapia peri-operatoria
MAIN OUTCOMES:	Sopravvivenza globale ; Sopravvivenza libera da progressione ; Tasso di resezioni R0 ; Incidenza delle metastasi a distanza ; Risposta patologica completa ; Tossicità dal trattamento ; Complicanze post-chirurgiche ;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	Gli adenocarcinomi della giunzione esofagea e gastroesofagea di solito vengono diagnosticati in uno stadio avanzato. A causa della rapida diffusione, la prognosi è infausta per la maggior parte dei pazienti, con un tasso di sopravvivenza globale del 15–25% . La resezione chirurgica è la pietra angolare del trattamento curativo per pazienti selezionati senza metastasi a distanza. L'obiettivo principale di questo approccio chirurgico è ottenere una resezione radicale (R0) con una	

<p>○ Don't know</p>	<p>linfadenectomia appropriata. Risultati insoddisfacenti della chirurgia senza terapia neoadiuvante hanno stimolato lo sviluppo di approcci multimodali nel trattamento del cancro esofageo. Diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che sia la chemioradioterapia neoadiuvante (nCRT) che la chemioterapia perioperatoria (pCT) conferiscono un beneficio di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia. I risultati di una meta-analisi sono in accordo con questi risultati e forniscono una forte evidenza di un beneficio in termini di sopravvivenza della chemioradioterapia neoadiuvante o della chemioterapia rispetto alla sola chirurgia per i pazienti con adenocarcinoma esofageo (1, 2).</p>	
---------------------	---	--

### Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<p>○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know</p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 490 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 23 studi. Sono stati esclusi 22 studi per le seguenti motivazioni: non ci sono dati separati per il tipo di popolazione e il confronto è tra chemioterapia preoperatoria (7) (3, 4, 5, 6, 7, 8)(9), non disegno di studio (12) (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21), no confronto (3) (22, 23, 24).</p> <p>Uno studio è stato incluso (2). Lo studio è uno studio osservazionale che ha analizzato retrospettivamente e confrontato 303 pazienti con adenocarcinomi della giunzione esofagea e gastroesofagea (GEJ), trattati con chemioradioterapia neoadiuvante (carbo platin / paclitaxel 41,4 Gy, n = 172) o chemioterapia perioperatoria (epirubicina, cisplatino e capecitabina, n = 131).</p> <table border="1" data-bbox="517 1038 1563 1348"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con chemioterapia peri-operatoria</th> <th>Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sopravvivenza globale</td> <td colspan="2">La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n=172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n=131) (p = 0,707).</td> <td>-</td> <td>(1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA<sup>a,b,c</sup></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con chemioterapia peri-operatoria	Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria	Sopravvivenza globale	La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n=172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n=131) (p = 0,707).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con chemioterapia peri-operatoria	Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria																
Sopravvivenza globale	La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n=172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n=131) (p = 0,707).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>													

	Sopravvivenza libera da progressione	Popolazione in studio		<b>RR 1.17</b> (0.94 a 1.45)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>
		49 per 100	<b>57 per 100</b> (46 a 71)			
	Tasso di resezioni R0	Popolazione in studio		<b>RR 1.02</b> (0.95 a 1.08)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>
		92 per 100	<b>93 per 100</b> (87 a 99)			
	Incidenza delle metastasi a distanza	Popolazione in studio		<b>RR 0.90</b> (0.62 a 1.30)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>
		29 per 100	<b>26 per 100</b> (18 a 38)			
Risposta patologica completa	Popolazione in studio		<b>RR 2.20</b> (1.07 a 4.53)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
	7 per 100	<b>15 per 100</b> (7 a 31)				
Tossicità dal trattamento	Mentre la chemioradioterapia preoperatoria era associata a un più alto tasso di esofagite di grado 3 e 4 (p = 0.000), la chemioterapia perioperatoria era associata a un più alto tasso di eventi tromboembolici di grado 3 e 4 (p = 0.000), neutropenia febbrile (p = 0,038 ), nausea (p = 0,001), vomito (p = 0,001), diarrea (p = 0,001), sindrome mano-piede (p = 0,005), mucosite (p = 0,005), complicanze cardiache (p = 0,002) e squilibri elettrici. Due pazienti nel gruppo chemioterapia perioperatoria sono deceduti durante il trattamento neoadiuvante a causa di neutropenia febbrile (tossicità di grado 5).			-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>
Complicanze post-chirurgiche	Popolazione in studio		<b>RR 1.00</b> (0.83 a 1.21)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
	60 per 100	<b>60 per 100</b> (50 a 73)				
<p>1. Andereg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, Mccm, van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van</p>						

Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.

- Meno di 400 pazienti.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (valutazione fatta con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS).
- Nella popolazione (N = 313) ci sono 80 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, ma di questa sottopopolazione non ci sono informazioni su Siewert I, II, III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile.

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 490 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 23 studi. Sono stati esclusi 22 studi per le seguenti motivazioni: non ci sono dati separati per il tipo di popolazione e il confronto è tra chemioterapia preoperatoria (7) (3, 4, 5, 6, 7, 8)(9), non disegno di studio (12) (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21) , no confronto (3) (22, 23, 24). Uno studio è stato incluso (2). Lo studio è uno studio osservazionale che ha analizzato retrospettivamente e confrontato 303 pazienti con adenocarcinomi della giunzione esofagea e gastroesofagea (GEJ), trattati con chemioradioterapia neoadiuvante (carbo platin / paclitaxel 41,4 Gy, n = 172) o chemioterapia perioperatoria (epirubicina, cisplatino e capecitabina, n = 131).</p> <table border="1" data-bbox="517 1061 1565 1374"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con chemioterapia peri-operatoria</th> <th>Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sopravvivenza globale</td> <td colspan="2">La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n= 172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) (p = 0,707).</td> <td>-</td> <td>(1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA<sup>a,b,c</sup></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con chemioterapia peri-operatoria	Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria	Sopravvivenza globale	La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n= 172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) (p = 0,707).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con chemioterapia peri-operatoria	Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria																
Sopravvivenza globale	La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n= 172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) (p = 0,707).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>													

	Sopravvivenza libera da progressione	Popolazione in studio		<b>RR 1.17</b> (0.94 a 1.45)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
		49 per 100	<b>57 per 100</b> (46 a 71)				
	Tasso di resezioni R0	Popolazione in studio		<b>RR 1.02</b> (0.95 a 1.08)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
		92 per 100	<b>93 per 100</b> (87 a 99)				
	Incidenza delle metastasi a distanza	Popolazione in studio		<b>RR 0.90</b> (0.62 a 1.30)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
		29 per 100	<b>26 per 100</b> (18 a 38)				
Risposta patologica completa	Popolazione in studio		<b>RR 2.20</b> (1.07 a 4.53)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		
	7 per 100	<b>15 per 100</b> (7 a 31)					
Tossicità dal trattamento	Mentre la chemioradioterapia preoperatoria era associata a un più alto tasso di esofagite di grado 3 e 4 (p = 0.000), la chemioterapia perioperatoria era associata a un più alto tasso di eventi tromboembolici di grado 3 e 4 (p = 0.000), neutropenia febbrile (p = 0,038 ), nausea (p = 0,001), vomito (p = 0,001), diarrea (p = 0,001), sindrome mano-piede (p = 0,005), mucosite (p = 0,005), complicanze cardiache (p = 0,002) e squilibri elettrici. Due pazienti nel gruppo chemioterapia perioperatoria sono deceduti durante il trattamento neoadiuvante a causa di neutropenia febbrile (tossicità di grado 5).			-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>	
Complicanze post-chirurgiche	Popolazione in studio		<b>RR 1.00</b> (0.83 a 1.21)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		
	60 per 100	<b>60 per 100</b> (50 a 73)					
<p>1. Andereg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, Mccm, van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van</p>							

	<p>Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. <i>Annals of Surgical Oncology</i>; Aug 2017.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Meno di 400 pazienti.</li> <li>Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (valutazione fatta con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS).</li> <li>Nella popolazione (N = 313) ci sono 80 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, ma di questa sottopopolazione non ci sono informazioni su Siewert I, II, III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile.</li> </ol>	
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza delle prove è Molto bassa per rischio di bias, indirectness e imprecisione.</p>	
<p><b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or</li> </ul>	<p>Nessuno studio è stato identificato.</p>	<p>Il panel è concorde nel ritenere la problematica come rilevante anche dai pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico Siewert I,II</p>

variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		La difficoltà nel realizzare trial randomizzati ad hoc e in attesa dei risultati di quelli in atto, non si può trarre un giudizio univoco basato su EBM. Nello studio in oggetto a parità di tasso di chirurgia R0 ( 93% vs 91,6%) e sopravvivenza globale mediana (41 mesi vs 37 mesi) il trattamento radio-chemioterapico neoadiuvante ha ricevuto una miglior compliance ( 92% di completamento vs 43,8% nel braccio perioperatorio) . Inoltre, mentre la radio-chemioterapia preoperatoria è risultata associata ad un più alto tasso di esofagite di grado 3 e 4 (p = 0.000), la chemioterapia perioperatoria ha determinato un incremento di eventi tromboembolici di grado 3 e 4 (p = 0.000), neutropenia febbrile (p = 0,038 ), nausea (p = 0,001), vomito (p = 0,001), diarrea (p = 0,001), sindrome mano-piede (p = 0,005), mucosite (p = 0,005), complicanze cardiache (p = 0,002) e squilibri elettrici. E' da sottolinearsi infine che due pazienti nel gruppo chemioterapia perioperatoria sono deceduti durante il trattamento neoadiuvante a causa di neutropenia febbrile.
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuno studio è stato identificato.	Pur in assenza di evidenze EBM, il panel è concorde nel ritenere che l'intervento non abbia alcun impatto



Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuno studio è stato identificato.	Il panel è concorde nel ritenere il trattamento radiochemioterapico come opzione da prendere in considerazione nei pazienti con neoplasia gastrica resecabile della giunzione gastro-esofagea Siewert I-II valutando attentamente nella scelta rispetto alla chemioterapia perioperatoria i diversi profili di tossicità, età e condizioni generali dei pazienti, pratica già acquisita nella maggioranza dei centri oncologici
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuno studio è stato identificato.	Il panel è concorde nel ritenere il trattamento radiochemioterapico come opzione da prendere in considerazione nei pazienti con neoplasia gastrica resecabile della giunzione gastro-esofagea Siewert I-II valutando attentamente nella scelta rispetto alla chemioterapia perioperatoria i diversi profili di tossicità, età e condizioni generali dei pazienti, pratica già acquisita nella maggioranza dei centri oncologici

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Moderate</b>	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	<b>Small</b>	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies

GIUDIZI							
VALUES	Important uncertainty or variability	<b>Possibly important uncertainty or variability</b>	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	<b>Conditional recommendation for the intervention ●</b>	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Recommendation

In pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert I-II con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile la chemio-radioterapia preoperatoria può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

## Justification

Il maggior limite di questa raccomandazione è il fatto che si possa basare su un solo studio, retrospettivo, ricavato dalla ricerca della letteratura secondo metodologia GRADE. Lo studio comprendeva perlopiù pazienti con adenocarcinoma dell'esofago (73%) e in minor parte della giunzione gastro-esofagea (27%) con dunque un grosso bias di indirectness. Inoltre nello studio il trattamento chemioterapico perioperatorio utilizzato è stato lo schema ECX e non il recente FLOT (risultato superiore al precedente in uno studio di fase III randomizzato in termini di efficacia e tollerabilità).

Per un miglior giudizio relativamente a questo quesito, si rimane dunque in attesa degli esiti degli studi Neo-AEGIS e ESOPEC che stanno arruolando pazienti con adenocarcinoma dell'esofago/giunzione gastro-esofagea a trattamento perioperatorio secondo ECF (Neo-AGIS) o FLOT (ESOPEC) o a trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante secondo schema CROSS.

## Research priorities

Per un miglior giudizio relativamente a questo quesito, si rimane dunque in attesa degli esiti degli studi Neo-AEGIS e ESOPEC che stanno arruolando pazienti con adenocarcinoma dell'esofago/giunzione gastro-esofagea a trattamento perioperatorio secondo ECF (Neo-AGIS) o FLOT (ESOPEC) o a trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante secondo schema CROSS.

## REFERENCES SUMMARY

1. Sjoquist, K. M., Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Zalcborg, J. R., Simes, R. J., Barbour, A., GebSKI, V.. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*; Jul 2011.
2. Anderegg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, Mccm, van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.
3. Gabrielson, S., Sanchez-Crespo, A., Klevebro, F., Axelsson, R., Albert Tsai, J., Johansson, O., Nilsson, M.. 18F FDG-PET/CT evaluation of histological response after neoadjuvant treatment in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Acta Radiol*; May 2019.
4. Lund, M., Alexandersson von Döbeln, G., Nilsson, M., Winter, R., Lundell, L., Tsai, J. A., Kalman, S.. Effects on heart function of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with cancer in the esophagus or gastroesophageal junction - a prospective cohort pilot study within a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*; Jan 13 2015.
5. Stahl, M., Walz, M. K., Riera-Knorrenschild, J., Stuschke, M., Sandermann, A., Bitzer, M., Wilke, H., Budach, W.. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*; Aug 2017.
6. von Döbeln, G. A., Klevebro, F., Jacobsen, A. B., Johannessen, H. O., Nielsen, N. H., Johnsen, G., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Friesland, S., Lundell, L., Yu, J., Nilsson, M.. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*; Feb 1 2019.
7. Burmeister, B. H., Thomas, J. M., Burmeister, E. A., Walpole, E. T., Harvey, J. A., Thomson, D. B., Barbour, A. P., Gotley, D. C., Smithers, B. M.. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*; Feb 2011.
8. Swisher, S. G., Hofstetter, W., Komaki, R., Correa, A. M., Erasmus, J., Lee, J. H., Liao, Z., Maru, D., Mehran, R., Patel, S., Rice, D. C., Roth, J. A., Vaporciyan, A. A., Walsh, G. L., Ajani, J. A.. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*; Sep 2010.
9. Klevebro, F., Alexandersson von Döbeln, G., Wang, N., Johnsen, G., Jacobsen, A. B., Friesland, S., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Lind, P., Tsai, J. A., Lundell, L., Nilsson, M.. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastro-oesophageal junction. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; Apr 2016.
10. Anker, C. J., Dragovic, J., Herman, J. M., Bianchi, N. A., Goodman, K. A., Jones, W. E., Kennedy, T. J., Kumar, R., Lee, P., Russo, S., Sharma, N., Small, W., Suh, W. W., Tchelebi, L. T., Jabbour, S. K.. Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria for Operable Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Systematic Review and Guidelines. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 2021.
11. Zacherl, J., Sandler, A., Stein, H. J., Ott, K., Feith, M., Jakesz, R., Siewert, J. R., Fink, U.. Current status of neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the distal esophagus. *World J Surg*; Sep 2003.
12. Stein, H. J., Sandler, A., Fink, U., Siewert, J. R.. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *The Surgical clinics of North America*; Apr 2000.
13. Kleinberg, L.. Therapy for locally advanced adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: optimizing outcome. *Semin Radiat Oncol*; Jan 2013.
14. Kurokawa, Y., Sasako, M., Doki, Y.. Treatment approaches to esophagogastric junction tumors. *Digestive surgery*; 2013.
15. Klevebro, F., Ekman, S., Nilsson, M.. Current trends in multimodality treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer - Review article. *Surgical Oncology*; Sep 2017.
16. Petrelli, F., Ghidini, M., Barni, S., Sgroi, G., Passalacqua, R., Tomasello, G.. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*; Mar 2019.
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.
18. Kaklamanos, I. G., Walker, G. R., Ferry, K., Franceschi, D., Livingstone, A. S.. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2003.
19. Tomasello, G., Ghidini, M., Barni, S., Passalacqua, R., Petrelli, F.. Overview of different available chemotherapy regimens combined with radiotherapy for the neoadjuvant and definitive treatment of esophageal cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*; Jun 2017.
20. Aggelis, V., Cunningham, D., Lordick, F., Smyth, E. C.. Peri-operative therapy for operable gastroesophageal adenocarcinoma: past, present and future. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; Jun 1 2018.
21. Kumagai, K., Rouvelas, I., Tsai, J. A., Mariosa, D., Lind, P. A., Lindblad, M., Ye, W., Lundell, L., Schuhmacher, C., Mauer, M., Burmeister, B. H., Thomas, J. M., Stahl, M., Nilsson, M.. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*; Mar 2015.
22. McNamara, Michael J, Adelstein, David J, Bodmann, Joanna W, Greskovich, John F Jr, Ives, Denise I, Mason, David P, Murthy, Sudish C, Rice, Thomas W, Saxton, Jerrold P, Sohal, Davendra, Stephens, Kevin, Rodriguez, Cristina P, Videtic, Gregory M M, Rybicki, Lisa A. A phase II trial of induction epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil, followed by surgery and postoperative concurrent cisplatin and fluorouracil chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. 2014-10 %J *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*.

23. Ronellenfitsch, Ulrich, Schwarzbach, Matthias, Hofheinz, Ralf, Kienle, Peter, Kieser, Meinhard, Slinger, Tracy E., Jensen, Katrin. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013.
24. Zhao, Q., Li, Y., Wang, J., Zhang, J., Qiao, X., Tan, B., Tian, Y., Shi, G., Xu, Q., Li, R., Liu, Y., Yang, P. Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at Gastroesophageal Junction. *Am J Med Sci*; Jun 2015.

**Domanda 13:** Dovrebbe la chemioterapia perioperatoria vs radiochemioterapia preoperatoria essere utilizzata per pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert III con interessamento linfonodale o cT3, resecabile?  
**Setting:** Inpatients

**Bibliografia:** Anderegg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, M. C. M., van Vulpes, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegerberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.

№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la chemio-radioterapia preoperatoria	chemioterapia perioperatoria	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Sopravvivenza globale</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	La sopravvivenza globale è stata di 41 mesi nel gruppo di radiochemioterapia (n= 172) contro 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) (p = 0,707).				⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Sopravvivenza libera da progressione</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	98/172 (57.0%)	64/131 (48.9%)	RR 1.17 (0.94 a 1.45)	8 più per 100 (da 3 meno a 22 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Tasso di resezioni R0</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	160/172 (93.0%)	120/131 (91.6%)	RR 1.02 (0.95 a 1.08)	2 più per 100 (da 5 meno a 7 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Incidenza delle metastasi a distanza</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	45/172 (26.2%)	38/131 (29.0%)	RR 0.90 (0.62 a 1.30)	3 meno per 100 (da 11 meno a 9 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Risposta patologica completa</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	26/172 (15.1%)	9/131 (6.9%)	RR 2.20 (1.07 a 4.53)	8 più per 100 (da 0 meno a 24 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANTE
<b>Tossicità dal trattamento</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Mentre la chemioradioterapia preoperatoria era associata a un più alto tasso di esofagite di grado 3 e 4 (p = 0.000), la chemioterapia perioperatoria era associata a un più alto tasso di eventi tromboembolici di grado 3 e 4 (p = 0.000), neutropenia febbrile (p = 0,038 ), nausea (p = 0,001), vomito (p = 0,001), diarrea (p = 0,001), sindrome mano-piede (p = 0,005), mucosite (p = 0,005), complicanze cardiache (p = 0,002) e squilibri elettrolitici. Due pazienti nel gruppo chemioterapia perioperatoria sono deceduti durante il trattamento neoadiuvante a causa di neutropenia febbrile (tossicità di grado 5).				⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO
<b>Complicanze post-chirurgiche</b>												
1 <sup>1</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	104/172 (60.5%)	79/131 (60.3%)	RR 1.00 (0.83 a 1.21)	0 meno per 100 (da 10 meno a 13 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (valutazione fatta con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

b. Nella popolazione (N = 313) ci sono 80 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, ma di questa sottopopolazione non ci sono informazioni su Siewert I, II, III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, reseca bile.

c. Meno di 400 pazienti.

## References

1. Andereg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, M. C. M., van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.

## DOMANDA 13

**Dovrebbe la chemioterapia peri-operatoria vs la radio-chemioterapia preoperatoria essere utilizzato per pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile**

POPULATION:	pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile
INTERVENTION:	la chemioterapia peri-operatoria
COMPARISON:	la radio-chemioterapia preoperatoria
MAIN OUTCOMES:	Sopravvivenza globale ; Sopravvivenza libera da progressione ; Tasso di resezioni R0 ; Incidenza delle metastasi a distanza ; Risposta patologica completa ; Tossicità dal trattamento ; Complicanze post-chirurgiche ;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Gli adenocarcinomi della giunzione esofagea e gastroesofagea di solito vengono diagnosticati in uno stadio avanzato. A causa della rapida diffusione, la prognosi è infausta per la maggior parte dei pazienti, con un tasso di sopravvivenza globale del 15–25% . La resezione chirurgica è la pietra angolare del trattamento curativo per pazienti selezionati senza metastasi a distanza. L'obiettivo principale di questo approccio chirurgico è ottenere una resezione radicale (R0) con una linfadenectomia appropriata. Risultati insoddisfacenti della chirurgia senza terapia neoadiuvante hanno stimolato lo sviluppo di approcci multimodali nel trattamento del cancro esofageo.</p> <p>Diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che sia la chemioradioterapia neoadiuvante (nCRT) che la chemioterapia perioperatoria (pCT) conferiscono un beneficio di sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia. I risultati di</p>	

una meta-analisi sono in accordo con questi risultati e forniscono una forte evidenza di un beneficio in termini di sopravvivenza della chemioradioterapia neoadiuvante o della chemioterapia rispetto alla sola chirurgia per i pazienti con adenocarcinoma esofageo (1, 2).

## Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																									
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 490 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 23 studi. Sono stati esclusi 22 studi per le seguenti motivazioni: non ci sono dati separati per il tipo di popolazione e il confronto è tra chemioterapia preoperatoria (7) (3, 4, 5, 6, 7, 8)(9), non disegno di studio (12) (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21) , no confronto (3) (22, 23, 24).</p> <p>Uno studio è stato incluso (2).</p> <p>Lo studio è uno studio osservazionale che ha analizzato retrospettivamente e confrontato 303 pazienti con adenocarcinomi della giunzione esofagea e gastroesofagea (GEJ), trattati con chemioradioterapia neoadiuvante (carbo platin / paclitaxel 41,4 Gy, n = 172) o chemioterapia perioperatoria (epirubicina, cisplatino e capecitabina, n = 131).</p> <table border="1" data-bbox="526 877 1545 1340"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria</th> <th>Rischio con la chemioterapia peri-operatoria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sopravvivenza globale</td> <td colspan="2">La sopravvivenza globale è stata di 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) contro 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n= 172) (p = 0,707).</td> <td>-</td> <td>(1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td> <td>⊕○○○ ○ MOLTO BASSA<sup>a,b,c</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Sopravvivenza libera da progressione</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 0.85</b> (0.69 a 1.06)</td> <td rowspan="2">303 (1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td> <td rowspan="2">⊕○○○ ○ MOLTO BASSA<sup>b,c,d</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>57 per 100</td> <td><b>48 per 100</b> (39 a 60)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria	Rischio con la chemioterapia peri-operatoria	Sopravvivenza globale	La sopravvivenza globale è stata di 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) contro 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n= 172) (p = 0,707).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		Sopravvivenza libera da progressione	Popolazione in studio		<b>RR 0.85</b> (0.69 a 1.06)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>b,c,d</sup>		57 per 100	<b>48 per 100</b> (39 a 60)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																	
	Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria	Rischio con la chemioterapia peri-operatoria																									
Sopravvivenza globale	La sopravvivenza globale è stata di 37 mesi nel gruppo di chemioterapia perioperatoria (n =131) contro 41 mesi nel gruppo di chemioradioterapia (n= 172) (p = 0,707).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>																						
Sopravvivenza libera da progressione	Popolazione in studio		<b>RR 0.85</b> (0.69 a 1.06)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>b,c,d</sup>																						
	57 per 100	<b>48 per 100</b> (39 a 60)																									



Tasso di resezioni R0	Popolazione in studio		<b>RR 0.98</b> (0.93 a 1.05)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>b,c,d</sup>
	93 per 100	<b>91 per 100</b> (87 a 98)			
Incidenza delle metastasi a distanza	Popolazione in studio		<b>RR 1.11</b> (0.77 a 1.61)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>b,c,d</sup>
	26 per 100	<b>29 per 100</b> (20 a 42)			
Risposta patologica completa	Popolazione in studio		<b>RR 0.45</b> (0.22 a 0.93)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>b,c,d</sup>
	15 per 100	<b>7 per 100</b> (3 a 14)			

1. Andereg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, Mccm, van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.
  - a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione. Optimal information size non raggiunta
  - b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (valutazione fatta con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS).
  - c. Nella popolazione (N = 313) ci sono 80 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, ma di questa sottopopolazione non ci sono informazioni su Siewert III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile.
  - d. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione. Meno di 300 eventi

Undesirable Effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 490 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 23 studi. Sono stati esclusi 22 studi per le seguenti motivazioni: non ci sono dati separati per il tipo di popolazione e il confronto è tra chemioterapia preoperatoria (7) (3, 4, 5, 6, 7, 8)(9), non disegno di studio (12) (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21) , no confronto (3) (22, 23, 24). Uno studio è stato incluso (2). Lo studio è uno studio osservazionale che ha analizzato retrospettivamente e confrontato 303 pazienti con adenocarcinomi della giunzione esofagea e gastroesofagea (GEJ), trattati con chemioradioterapia neoadiuvante (carbo platin / paclitaxel 41,4 Gy, n = 172) o chemioterapia perioperatoria (epirubicina, cisplatino e capecitabina, n = 131).</p>				Entità del danno giudicata moderata in relazione al confronto.		
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con la chemio-radioterapia preoperatoria	Rischio con la chemioterapia peri-operatoria				
Tossicità dal trattamento	Mentre la chemioradioterapia preoperatoria era associata a un più alto tasso di esofagite di grado 3 e 4 (p = 0.000), la chemioterapia perioperatoria era associata a un più alto tasso di eventi tromboembolici di grado 3 e 4 (p = 0.000), neutropenia febbrile (p = 0,038 ), nausea (p = 0,001), vomito (p = 0,001), diarrea (p = 0,001), sindrome mano-piede (p = 0,005), mucosite (p = 0,005), complicanze cardiache (p = 0,002) e squilibri elettrici. Due pazienti nel gruppo chemioterapia perioperatoria sono deceduti durante il trattamento neoadiuvante a causa di neutropenia febbrile (tossicità di grado 5).		-	(1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		
	Popolazione in studio						

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="524 272 667 419">Complicanze post-chirurgiche</td> <td data-bbox="667 272 864 419">60 per 100</td> <td data-bbox="864 272 1061 419"><b>60 per 100</b> (50 a 73)</td> <td data-bbox="1061 272 1153 419"><b>RR 1.00</b> (0.83 a 1.20)</td> <td data-bbox="1153 272 1317 419">303 (1 studio osservazionale)<sup>1</sup></td> <td data-bbox="1317 272 1431 419">⊕○○○ ○ MOLTO BASSA<sup>a,b,c</sup></td> <td data-bbox="1431 272 1547 419"></td> </tr> </table> <p>1. Anderegg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, M. C. M., van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. <i>Annals of Surgical Oncology</i>; Aug 2017.</p> <p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (valutazione fatta con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS)).</p> <p>b. Nella popolazione (N = 313) ci sono 80 pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, ma di questa sottopopolazione non ci sono informazioni su Siewert III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile.</p> <p>c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione. Meno di 300 eventi</p>	Complicanze post-chirurgiche	60 per 100	<b>60 per 100</b> (50 a 73)	<b>RR 1.00</b> (0.83 a 1.20)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>		
Complicanze post-chirurgiche	60 per 100	<b>60 per 100</b> (50 a 73)	<b>RR 1.00</b> (0.83 a 1.20)	303 (1 studio osservazionale) <sup>1</sup>	⊕○○○ ○ MOLTO BASSA <sup>a,b,c</sup>				

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza delle prove è Molto bassa per rischio di bias, indirectness e imprecisione.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuno studio è stato identificato.</p>	<p>Il panel è concorde nel ritenere la problematica come rilevante anche dai pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico Siewert III</p>

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		<p>La difficoltà nel realizzare trial randomizzati ad hoc e in attesa dei risultati di quelli in atto, non si può trarre un giudizio univoco basato su EBM. Nello studio preso in considerazione 1 solo paziente è stato sottoposto a gastrectomia totale con esofagectomia che rappresenta l'intervento elettivo per le neoplasie Siewert III per cui anche se non espresso nella descrizione del campione si può dedurre che fossero tutti pazienti con diagnosi di neoplasie con localizzazione Siewert I-II. Il rischio di bias di indirectness è dunque talmente elevato da non poter esprimere un giudizio in merito</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuno studio è stato identificato.	Pur in assenza di evidenze EBM, il panel è concorde nel ritenere che l'intervento non abbia alcun impatto
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	Nessuno studio è stato identificato.	Il panel è concorde nel ritenere il trattamento chemioterapico perioperatorio come standard nei pazienti con neoplasia gastrica resecabile della giunzione gastro-esofagea Siewert III, già preso in considerazione nella maggioranza dei centri oncologici

<input type="radio"/> Don't know		
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuno studio è stato identificato.	Il panel è concorde nel ritenere il trattamento chemioterapico perioperatorio come standard nei pazienti con neoplasia gastrica reseccabile della giunzione gastro-esofagea Siewert III, già preso in considerazione nella maggioranza dei centri oncologici

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	<b>Small</b>	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	<b>Moderate</b>	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	<b>Does not favor either the intervention or the comparison</b>	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Recommendation

POSITIVA DEBOLE

In pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert III con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, la chemioterapia perioperatoria può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla radio-chemioterapia preoperatoria .

### Justification

La decisione è stata attentamente discussa e valutata all'interno del panel. Nello specifico nello studio preso in considerazione dopo l'analisi della letteratura eseguita secondo metodologi GRADE 1 solo paziente è stato sottoposto a gastrectomia totale con esofagectomia che rappresenta l'intervento elettivo per le neoplasie Siewert III per cui anche se non espresso nella descrizione del campione si può dedurre che fossero tutti pazienti con diagnosi di neoplasie con localizzazione Siewert I-II. Il rischio di bias di indirectness è dunque talmente elevato da non poter esprimere un giudizio in merito al confronto tra le 2 metodologie di trattamento. La raccomandazione è basata dunque principalmente sull'esperienza del panel e rimane in attesa della pubblicazione di studi di confronto ad HOC tra i 2 regimi.

### Subgroup considerations

## Implementation considerations

## Monitoring and evaluation

## Research priorities

Si rimane dunque in attesa degli esiti degli studi Neo-AEGIS e ESOPEC che stanno arruolando pazienti con adenocarcinoma dell'esofago/giunzione gastro-esofagea a trattamento perioperatorio secondo ECF (Neo-AGIS) o FLOT (ESOPEC) o a trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante secondo schema CROSS.



## REFERENCES SUMMARY

1. Sjoquist, K. M., Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Zalcborg, J. R., Simes, R. J., Barbour, A., Gebbski, V.. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*; Jul 2011.
2. Anderegg, M. C. J., van der Sluis, P. C., Ruurda, J. P., Gisbertz, S. S., Hulshof, Mccm, van Vulpen, M., Mohammed, N. H., van Laarhoven, H. W. M., Wiezer, M. J., Los, M., van Berge Henegouwen, M. I., van Hillegersberg, R.. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Perioperative Chemotherapy for Patients With Resectable Esophageal or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2017.
3. Gabrielson, S., Sanchez-Crespo, A., Klevebro, F., Axelsson, R., Albert Tsai, J., Johansson, O., Nilsson, M.. 18F FDG-PET/CT evaluation of histological response after neoadjuvant treatment in patients with cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Acta Radiol*; May 2019.
4. Lund, M., Alexandersson von Döbeln, G., Nilsson, M., Winter, R., Lundell, L., Tsai, J. A., Kalman, S.. Effects on heart function of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with cancer in the esophagus or gastroesophageal junction - a prospective cohort pilot study within a randomized clinical trial. *Radiat Oncol*; Jan 13 2015.
5. Stahl, M., Walz, M. K., Riera-Knorrenschild, J., Stuschke, M., Sandermann, A., Bitzer, M., Wilke, H., Budach, W.. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*; Aug 2017.
6. von Döbeln, G. A., Klevebro, F., Jacobsen, A. B., Johannessen, H. O., Nielsen, N. H., Johnsen, G., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Friesland, S., Lundell, L., Yu, J., Nilsson, M.. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*; Feb 1 2019.
7. Burmeister, B. H., Thomas, J. M., Burmeister, E. A., Walpole, E. T., Harvey, J. A., Thomson, D. B., Barbour, A. P., Gotley, D. C., Smithers, B. M.. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*; Feb 2011.
8. Swisher, S. G., Hofstetter, W., Komaki, R., Correa, A. M., Erasmus, J., Lee, J. H., Liao, Z., Maru, D., Mehran, R., Patel, S., Rice, D. C., Roth, J. A., Vaporciyan, A. A., Walsh, G. L., Ajani, J. A.. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*; Sep 2010.
9. Klevebro, F., Alexandersson von Döbeln, G., Wang, N., Johnsen, G., Jacobsen, A. B., Friesland, S., Hatlevoll, I., Glenjen, N. I., Lind, P., Tsai, J. A., Lundell, L., Nilsson, M.. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastro-oesophageal junction. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; Apr 2016.
10. Anker, C. J., Dragovic, J., Herman, J. M., Bianchi, N. A., Goodman, K. A., Jones, W. E., Kennedy, T. J., Kumar, R., Lee, P., Russo, S., Sharma, N., Small, W., Suh, W. W., Tchelebi, L. T., Jabbour, S. K.. Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria for Operable Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Systematic Review and Guidelines. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*; 2021.
11. Zacherl, J., Sandler, A., Stein, H. J., Ott, K., Feith, M., Jakesz, R., Siewert, J. R., Fink, U.. Current status of neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the distal esophagus. *World J Surg*; Sep 2003.
12. Stein, H. J., Sandler, A., Fink, U., Siewert, J. R.. Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *The Surgical clinics of North America*; Apr 2000.
13. Kleinberg, L.. Therapy for locally advanced adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: optimizing outcome. *Semin Radiat Oncol*; Jan 2013.
14. Kurokawa, Y., Sasako, M., Doki, Y.. Treatment approaches to esophagogastric junction tumors. *Digestive surgery*; 2013.
15. Klevebro, F., Ekman, S., Nilsson, M.. Current trends in multimodality treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer - Review article. *Surgical Oncology*; Sep 2017.
16. Petrelli, F., Ghidini, M., Barni, S., Sgroi, G., Passalacqua, R., Tomasello, G.. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*; Mar 2019.
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.
18. Kaklamanos, I. G., Walker, G. R., Ferry, K., Franceschi, D., Livingstone, A. S.. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Surgical Oncology*; Aug 2003.
19. Tomasello, G., Ghidini, M., Barni, S., Passalacqua, R., Petrelli, F.. Overview of different available chemotherapy regimens combined with radiotherapy for the neoadjuvant and definitive treatment of esophageal cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*; Jun 2017.
20. Aggelis, V., Cunningham, D., Lordick, F., Smyth, E. C.. Peri-operative therapy for operable gastroesophageal adenocarcinoma: past, present and future. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; Jun 1 2018.
21. Kumagai, K., Rouvelas, I., Tsai, J. A., Mariosa, D., Lind, P. A., Lindblad, M., Ye, W., Lundell, L., Schuhmacher, C., Mauer, M., Burmeister, B. H., Thomas, J. M., Stahl, M., Nilsson, M.. Survival benefit and additional value of preoperative chemoradiotherapy in resectable gastric and gastro-oesophageal junction cancer: a direct and adjusted indirect comparison meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*; Mar 2015.
22. McNamara, Michael J, Adelstein, David J, Bodmann, Joanna W, Greskovich, John F Jr, Ives, Denise I, Mason, David P, Murthy, Sudish C, Rice, Thomas W, Saxton, Jerrold P, Sohal, Davendra, Stephens, Kevin, Rodriguez, Cristina P, Videtic, Gregory M M, Rybicki, Lisa A. A phase II trial of induction epirubicin, oxaliplatin, and fluorouracil, followed by surgery and postoperative concurrent cisplatin and fluorouracil chemoradiotherapy in patients with locoregionally advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. 2014-10 %J *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*.

- 
23. Ronellenfitsch, Ulrich, Schwarzbach, Matthias, Hofheinz, Ralf, Kienle, Peter, Kieser, Meinhard, Slanger, Tracy E., Jensen, Katrin. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013.
24. Zhao, Q., Li, Y., Wang, J., Zhang, J., Qiao, X., Tan, B., Tian, Y., Shi, G., Xu, Q., Li, R., Liu, Y., Yang, P. Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at Gastroesophageal Junction. *Am J*

Autore/i: MGL, MC

Domanda 15: Un regime contenente docetaxel rispetto a un regime non taxane-based in pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico perioperatorio

Setting:

Bibliografia: 1,2

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un regime contenente docetaxel	un regime non taxane-based	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival</b>												
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	166/356 (46.6%)	203/360 (56.4%)	HR 0.77 (0.63 a 0.94)	8 più per 100 (da 2 più a 13 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
<b>Disease free survival</b>												
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	193/356 (54.2%)	230/360 (63.9%)	HR 0.75 (0.62 a 0.91)	8 più per 100 (da 3 più a 12 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Risposta patologica completa</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	20/148 (13.5%)	8/152 (5.3%)	RR 2.57 (1.17 a 5.65)	8 più per 100 (da 2 più a 24 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Resezione chirurgica radicale (numero di pazienti con assenza di tumore residuo (R0))</b>												
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	301/356 (84.6%)	279/360 (77.5%)	RR 1.09 (1.02 a 1.17)	7 più per 100 (da 2 più a 13 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Tasso di recidiva - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Compliance trattamento pre e post chirurgia (numero di pazienti che hanno completato tutti i cicli di chemioterapia)</b>												
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	162/356 (45.5%)	132/360 (36.7%)	RR 1.24 (1.04 a 1.48)	9 più per 100 (da 1 più a 18 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Complicanze post operatorie</b>												
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	175/345 (50.7%)	170/341 (49.9%)	RR 1.02 (0.88 a 1.18)	1 più per 100 (da 6 meno a 9 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
<b>Neutropenia (grado 3-4)</b>												
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	181/354 (51.1%)	139/354 (39.3%)	RR 1.30 (1.10 a 1.54)	12 più per 100 (da 4 più a 21 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Infezioni (grado 3-4)

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un regime contenente docetaxel	un regime non taxane-based	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	63/354 (17.8%)	30/354 (8.5%)	<b>RR 2.10</b> (1.39 a 3.16)	<b>9 più per 100</b> (da 3 più a 18 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Diarrea (grado 3-4)</b>												
1 <sup>2</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	34/354 (9.6%)	13/354 (3.7%)	<b>RR 2.62</b> (1.40 a 4.87)	<b>6 più per 100</b> (da 1 più a 14 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
<b>Qualità della vita - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.

b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.

## References

- Al-Batran, Salah-Eddin, Hofheinz, Ralf D., Pauligk, Claudia, Kopp, Hans-Georg, Haag, Georg Martin, Luley, Kim Barbara, Meiler, Johannes, Homann, Nils, Lorenzen, Sylvie, Schmalenberg, Harald, Probst, Stephan, Koenigsmann, Michael, Egger, Matthias, Prasnikar, Nicole, Caca, Karel, Trojan, Jorg, Martens, Uwe M., Block, Andreas, Fischbach, Wolfgang, Mahlberg, Rolf, Clemens, Michael, Illerhaus, Gerald, Zirlik, Katja, Behringer, Dirk M., Schmiegel, Wolff, Pohl, Michael, Heike, Michael, Ronellenfisch, Ulrich, Schuler, Martin, Bechstein, Wolf O., Konigsrainer, Alfred, Gaiser, Timo, Schirmacher, Peter, Hozaeel, Wael, Reichart, Alexander, Goetze, Thorsten O., Sievert, Mark, Jager, Elke, Monig, Stefan, Tannapfel, Andrea. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*; 2016.
- Al-Batran, Salah-Eddin, Homann, Nils, Pauligk, Claudia, Goetze, Thorsten O., Meiler, Johannes, Kasper, Stefan, Kopp, Hans-Georg, Mayer, Frank, Haag, Georg Martin, Luley, Kim, Lindig, Udo, Schmiegel, Wolff, Pohl, Michael, Stoehlmacher, Jan, Folprecht, Gunnar, Probst, Stephan, Prasnikar, Nicole, Fischbach, Wolfgang, Mahlberg, Rolf, Trojan, Jorg, Koenigsmann, Michael, Martens, Uwe M., Thuss-Patience, Peter, Egger, Matthias, Block, Andreas, Heinemann, Volker, Illerhaus, Gerald, Moehler, Markus, Schenk, Michael, Kullmann, Frank, Behringer, Dirk M., Heike, Michael, Pink, Daniel, Teschendorf, Christian, Lohr, Carmen, Bernhard, Helga, Schuch, Gunter, Rethwisch, Volker, von Weikersthal, Ludwig Fischer, Hartmann, Jorg T., Kneba, Michael, Daum, Severin, Schulmann, Karsten, Weniger, Jorg, Belle, Sebastian, Gaiser, Timo, Oduncu, Fuat S., Guntner, Martina, Hozaeel, Wael, Reichart, Alexander, Jager, Elke, Kraus, Thomas, Monig, Stefan, Bechstein, Wolf O., Schuler, Martin, Schmalenberg, Harald, Hofheinz, Ralf D.. 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.

## DOMANDA 15

### Dovrebbe un regime contenente docetaxel vs un regime non taxane-based essere utilizzato per pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico perioperatorio

POPULATION:	pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico perioperatorio
INTERVENTION:	un regime contenente docetaxel
COMPARISON:	un regime non taxane-based
MAIN OUTCOMES:	Overall survival ; Disease free survival ; Risposta patologica completa ; Resezione chirurgica radicale (numero di pazienti con assenza di tumore residuo (R0)); Tasso di recidiva ; Compliance trattamento pre e post chirurgia (numero di pazienti che hanno completato tutti i cicli di chemioterapia); Complicanze post operatorie ; Neutropenia (grado 3-4); Infezioni (grado 3-4); Diarrea (grado 3-4) ; Qualità della vita;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Dopo la pubblicazione dello studio FLOT4, si ritiene prioritario valutare l'impatto del docetaxel nello schema di trattamento perioperatorio nei pazienti con neoplasia gastrica resecabile	

Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 532 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (Al-Batran 2016, Al-Batran 2019)</p>						
	<b>Esiti</b>	<b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b>		<b>Effetto relativo (95% CI)</b>	<b>№ dei partecipanti (studi)</b>	<b>Certezza delle prove (GRADE)</b>	<b>Commenti</b>
		<b>Rischio con un regime non taxane-based</b>	<b>Rischio con un regime contenente docetaxel</b>				
	Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.77</b> (0.63 a 0.94)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
		56 per 100	<b>64 per 100</b> (58 a 70)				
Disease free survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.75</b> (0.62 a 0.91)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>		
	64 per 100	<b>71 per 100</b> (67 a 76)					
Risposta patologica completa	Popolazione in studio		<b>RR 2.57</b> (1.17 a 5.65)	300 (1 RCT) <sup>2</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>		
	5 per 100	<b>14 per 100</b> (6 a 30)					
	Popolazione in studio						

Resezione chirurgica radicale (numero di pazienti con assenza di tumore residuo (R0))	78 per 100	<b>84 per 100</b> (79 a 91)	<b>RR 1.09</b> (1.02 a 1.17)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
Tasso di recidiva - non riportato	-	-	-	-	-	
Compliance trattamento pre e post chirurgia (numero di pazienti che hanno completato tutti i cicli di chemioterapia)	Popolazione in studio		<b>RR 1.24</b> (1.04 a 1.48)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	37 per 100	<b>45 per 100</b> (38 a 54)				
Complicanze post operatorie	Popolazione in studio		<b>RR 1.02</b> (0.88 a 1.18)	686 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	50 per 100	<b>51 per 100</b> (44 a 59)				
Neutropenia (grado 3-4)	Popolazione in studio		<b>RR 1.30</b> (1.10 a 1.54)	708 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	39 per 100	<b>51 per 100</b> (43 a 60)				
Infezioni (grado 3-4)	Popolazione in studio		<b>RR 2.10</b> (1.39 a 3.16)	708 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	8 per 100	<b>18 per 100</b> (12 a 27)				
Diarrea (grado 3-4)	Popolazione in studio		<b>RR 2.62</b> (1.40 a 4.87)	708 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	4 per 100	<b>10 per 100</b> (5 a 18)				
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-	
<p>1. Al-Batran, Salah-Eddin, Homann, Nils, Pauligk, Claudia, Goetze, Thorsten O., Meiler, Johannes, Kasper, Stefan, Kopp, Hans-Georg, Mayer, Frank, Haag, Georg Martin, Luley, Kim, Lindig, Udo, Schmiegel, Wolff, Pohl, Michael, Stoehlmacher, Jan, Folprecht, Gunnar, Probst, Stephan, Prasnikar, Nicole, Fischbach, Wolfgang, Mahlberg, Rolf, Trojan, Jorg, Koenigsmann, Michael, Martens, Uwe M., Thuss-Patience, Peter, Egger, Matthias, Block, Andreas, Heinemann, Volker, Illerhaus, Gerald, Moehler, Markus, Schenk, Michael, Kullmann, Frank, Behringer, Dirk M., Heike, Michael, Pink,</p>						

	<p>Daniel, Teschendorf, Christian, Lohr, Carmen, Bernhard, Helga, Schuch, Gunter, Rethwisch, Volker, von Weikersthal, Ludwig Fischer, Hartmann, Jorg T., Kneba, Michael, Daum, Severin, Schulmann, Karsten, Weniger, Jorg, Belle, Sebastian, Gaiser, Timo, Oduncu, Fuat S., Guntner, Martina, Hozaeel, Wael, Reichart, Alexander, Jager, Elke, Kraus, Thomas, Monig, Stefan, Bechstein, Wolf O., Schuler, Martin, Schmalenberg, Harald, Hofheinz, Ralf D.. 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.</p> <p>2. Al-Batran, Salah-Eddin, Hofheinz, Ralf D., Pauligk, Claudia, Kopp, Hans-Georg, Haag, Georg Martin, Luley, Kim Barbara, Meiler, Johannes, Homann, Nils, Lorenzen, Sylvie, Schmalenberg, Harald, Probst, Stephan, Koenigsmann, Michael, Egger, Matthias, Prasnika, Nicole, Caca, Karel, Trojan, Jorg, Martens, Uwe M., Block, Andreas, Fischbach, Wolfgang, Mahlberg, Rolf, Clemens, Michael, Illerhaus, Gerald, Zirlik, Katja, Behringer, Dirk M., Schmiegel, Wolff, Pohl, Michael, Heike, Michael, Ronellenfisch, Ulrich, Schuler, Martin, Bechstein, Wolf O., Konigsrainer, Alfred, Gaiser, Timo, Schirmacher, Peter, Hozaeel, Wael, Reichart, Alexander, Goetze, Thorsten O., Sievert, Mark, Jager, Elke, Monig, Stefan, Tannapfel, Andrea. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol; 2016.</p> <p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.</p> <p>b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p>	
--	---	--



Undesirable Effects																																													
How substantial are the undesirable anticipated effects?																																													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																							
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 532 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso (Al-Batran 2016, Al-Batran 2019)</p>																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con un regime non taxane-based</th> <th>Rischio con un regime contenente docetaxel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.77</b> (0.63 a 0.94)</td> <td rowspan="2">716 (1 RCT)<sup>1</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>56 per 100</td> <td><b>64 per 100</b> (58 a 70)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease free survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.75</b> (0.62 a 0.91)</td> <td rowspan="2">716 (1 RCT)<sup>1</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>64 per 100</td> <td><b>71 per 100</b> (67 a 76)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Risposta patologica completa</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 2.57</b> (1.17 a 5.65)</td> <td rowspan="2">300 (1 RCT)<sup>2</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>5 per 100</td> <td><b>14 per 100</b> (6 a 30)</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con un regime non taxane-based	Rischio con un regime contenente docetaxel	Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.77</b> (0.63 a 0.94)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA		56 per 100	<b>64 per 100</b> (58 a 70)	Disease free survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.75</b> (0.62 a 0.91)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>		64 per 100	<b>71 per 100</b> (67 a 76)	Risposta patologica completa	Popolazione in studio		<b>RR 2.57</b> (1.17 a 5.65)	300 (1 RCT) <sup>2</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>		5 per 100	<b>14 per 100</b> (6 a 30)		Popolazione in studio						
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																			
	Rischio con un regime non taxane-based	Rischio con un regime contenente docetaxel																																											
Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.77</b> (0.63 a 0.94)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA																																								
	56 per 100	<b>64 per 100</b> (58 a 70)																																											
Disease free survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.75</b> (0.62 a 0.91)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>																																								
	64 per 100	<b>71 per 100</b> (67 a 76)																																											
Risposta patologica completa	Popolazione in studio		<b>RR 2.57</b> (1.17 a 5.65)	300 (1 RCT) <sup>2</sup>	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b</sup>																																								
	5 per 100	<b>14 per 100</b> (6 a 30)																																											
	Popolazione in studio																																												

Resezione chirurgica radicale (numero di pazienti con assenza di tumore residuo (R0))	78 per 100	<b>84 per 100</b> (79 a 91)	<b>RR 1.09</b> (1.02 a 1.17)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
Tasso di recidiva - non riportato	-	-	-	-	-	
Compliance trattamento pre e post chirurgia (numero di pazienti che hanno completato tutti i cicli di chemioterapia)	Popolazione in studio		<b>RR 1.24</b> (1.04 a 1.48)	716 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	37 per 100	<b>45 per 100</b> (38 a 54)				
Complicanze post operatorie	Popolazione in studio		<b>RR 1.02</b> (0.88 a 1.18)	686 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	50 per 100	<b>51 per 100</b> (44 a 59)				
Neutropenia (grado 3-4)	Popolazione in studio		<b>RR 1.30</b> (1.10 a 1.54)	708 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	39 per 100	<b>51 per 100</b> (43 a 60)				
Infezioni (grado 3-4)	Popolazione in studio		<b>RR 2.10</b> (1.39 a 3.16)	708 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	8 per 100	<b>18 per 100</b> (12 a 27)				
Diarrea (grado 3-4)	Popolazione in studio		<b>RR 2.62</b> (1.40 a 4.87)	708 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>	
	4 per 100	<b>10 per 100</b> (5 a 18)				
Qualità della vita - non riportato	-	-	-	-	-	
<p>1. Al-Batran, Salah-Eddin, Homann, Nils, Pauligk, Claudia, Goetze, Thorsten O., Meiler, Johannes, Kasper, Stefan, Kopp, Hans-Georg, Mayer, Frank, Haag, Georg Martin, Luley, Kim, Lindig, Udo, Schmiegell, Wolff, Pohl, Michael, Stoehlmacher, Jan, Folprecht, Gunnar, Probst, Stephan, Prasnikar, Nicole, Fischbach, Wolfgang, Mahlberg, Rolf, Trojan, Jorg, Koenigsmann, Michael, Martens, Uwe M., Thuss-Patience, Peter, Egger, Matthias, Block, Andreas, Heinemann, Volker, Illerhaus, Gerald, Moehler, Markus, Schenk, Michael, Kullmann, Frank, Behringer, Dirk M., Heike, Michael, Pink,</p>						

	<p>Daniel, Teschendorf, Christian, Lohr, Carmen, Bernhard, Helga, Schuch, Gunter, Rethwisch, Volker, von Weikersthal, Ludwig Fischer, Hartmann, Jorg T., Kneba, Michael, Daum, Severin, Schulmann, Karsten, Weniger, Jorg, Belle, Sebastian, Gaiser, Timo, Oduncu, Fuat S., Guntner, Martina, Hozaeel, Wael, Reichart, Alexander, Jager, Elke, Kraus, Thomas, Monig, Stefan, Bechstein, Wolf O., Schuler, Martin, Schmalenberg, Harald, Hofheinz, Ralf D.. 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.</p> <p>2. Al-Batran, Salah-Eddin, Hofheinz, Ralf D., Pauligk, Claudia, Kopp, Hans-Georg, Haag, Georg Martin, Luley, Kim Barbara, Meiler, Johannes, Homann, Nils, Lorenzen, Sylvie, Schmalenberg, Harald, Probst, Stephan, Koenigsmann, Michael, Egger, Matthias, Prasnika, Nicole, Caca, Karel, Trojan, Jorg, Martens, Uwe M., Block, Andreas, Fischbach, Wolfgang, Mahlberg, Rolf, Clemens, Michael, Illerhaus, Gerald, Zirlik, Katja, Behringer, Dirk M., Schmiegel, Wolff, Pohl, Michael, Heike, Michael, Ronellenfisch, Ulrich, Schuler, Martin, Bechstein, Wolf O., Konigsrainer, Alfred, Gaiser, Timo, Schirmacher, Peter, Hozaeel, Wael, Reichart, Alexander, Goetze, Thorsten O., Sievert, Mark, Jager, Elke, Monig, Stefan, Tannapfel, Andrea. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol; 2016.</p> <p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.</p> <p>b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p>	
--	---	--

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>La fiducia nelle prove è stata giudicata MODERATA a causa di possibili rischi di performance e detection bias e imprecisione delle stime</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Un regime chemioterapico contenente docetaxel aumenta la sopravvivenza globale e quasi sicuramente aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la compliance al trattamento rispetto a un regime senza taxani.</p> <p>Probabilmente aumenta il tasso di risposte patologiche complete ma quasi sicuramente aumenta il numero di resezioni chirurgiche radicali rispetto a un regime senza taxani.</p> <p>Non si evidenziano differenze tra il numero di complicanze post chirurgiche ma aumentano gli eventi di neutropenia di grado 3-4 e probabilmente aumentano gli eventi di infezioni e diarrea di grado 3-4 con un regime contenente docetaxel rispetto a uno senza taxani.</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Pur in assenza di evidenze EBM, il panel è concorde nel ritenere che l'intervento non abbia alcun impatto</p>
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Il panel è concorde nel ritenere il trattamento secondo regime FLOT riconosciuto come standard perioperatorio nei pazienti con neoplasia gastrica reseccabile, già preso in considerazione nella maggioranza dei centri oncologici</p>

<input type="radio"/> Don't know		
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	Il panel è concorde nel ritenere il trattamento secondo regime FLOT riconosciuto come standard perioperatorio nei pazienti con neoplasia gastrica reseccabile, già preso in considerazione nella maggioranza dei centri oncologici

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	<b>Moderate</b>	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	<b>Moderate</b>	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	<b>No important uncertainty or variability</b>			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	<b>Favors the intervention</b>	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Recommendation

POSITIVA FORTE

### Justification

Pur riconoscendo la presenza di effetti collaterali moderati rispetto al trattamento peri-operatorio di confronto in assenza di docetaxil, Il panel è concorde nel ritenere il trattamento secondo regime FLOT come standard perioperatorio nei pazienti con neoplasia gastrica resecabile in considerazione del beneficio in tutti gli outcome di efficacia considerati

## DOMANDA 42

**Dovrebbe un approccio perioperatorio con schema FLOT o combinazione a due farmaci (prima e dopo la chirurgia) vs chirurgia essere utilizzato per pazienti elderly (>75 anni), affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operabile, previa valutazione geriatrica multidimensionale**

POPULATION:	pazienti elderly (>75 anni), affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operabile, previa valutazione geriatrica multidimensionale
INTERVENTION:	un approccio perioperatorio con schema FLOT o combinazione a due farmaci (prima e dopo la chirurgia)
COMPARISON:	chirurgia
MAIN OUTCOMES:	<p>Critici: Riduzione relativa del rischio di morte (Sopravvivenza globale); Riduzione del rischio di metastasi a distanza; Recidiva locale; Qualità di vita; Riduzione relativa del tempo di recidiva (tasso di recidiva); Tasso di recidiva; Tossicità dal trattamento; Complicanze post-chirurgiche; Complicanze postoperatorie in pazienti pretrattati; Peggioramento delle condizioni cliniche all'intervento, che non hanno permesso la resezione chirurgica; Ritardo della chirurgia; Aumento dell'incidenza di effetti collaterali gravi (tossicità G3-4); Compliance al trattamento; Percentuale di pazienti che non raggiungono l'intervento chirurgico ( per tossicità da chemioterapia preoperatoria)</p> <p>Importanti: Sopravvivenza libera da progressione; Risposta patologica completa; Tasso di resezioni R0; Percentuale di pazienti resecati; Miglioramento dello stato nutrizionale; ercentage di pazienti che non completano il programma terapeutico pianificato; Neutropenia febbrile; Tossicità (tutti i gradi e tipologie); Compliance al trattamento preoperatorio (completamento del trattamento)</p>
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il cancro gastrico nei paesi europei viene spesso rilevato solo in una fase avanzata a causa dei sintomi che compaiono tardivamente. La somministrazione della chemioterapia perioperatoria è stata raccomandata nelle linee guida europee per migliorare la prognosi degli adenocarcinomi dello stomaco e della giunzione gastro-esofagea dallo stadio > T2 / N + per molti anni. Principalmente i pazienti di età inferiore ai 75 anni sono stati inclusi negli studi randomizzati controllati, che costituiscono la base le raccomandazioni di alcune linee guida europee. Non ci sono prove riguardo al beneficio della chemioterapia perioperatoria per i pazienti anziani (1, 2, 3, 4).	



Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 299 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 13 studi. Sono stati esclusi gli studi per le seguenti motivazioni: no confronto (5, 6), no popolazione (7), no intervento (8, 9, 10, 11, 12, 13), non disegno (14, 15).</p> <p>Sono stati inclusi due studi retrospettivi (4, 16). Per ulteriore approfondimento dei risultati vedasi Tabella 1.</p>	
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Central (Cochrane Library) dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 29 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 299 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 13 studi. Sono stati esclusi gli studi per le seguenti motivazioni: no confronto (5, 6), no popolazione (7), no intervento (8, 9, 10, 11, 12, 13), non esito (4, 16), non disegno (14, 15). Nessuno studio con dati di eventi indesiderati è stato incluso.</p>	

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza delle prove è Molto bassa per rischio di bias, indirectness e imprecisione.</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuno studio è stato identificato.</p>	<p>Al momento i pazienti “elderly” con malattia resecabile vengono spesso indirizzati a chirurgia senza una valutazione per eventuale approccio integrato perioperatorio</p>

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		L'assenza di trial randomizzati ad hoc. Ad ogni modo il pannel ritiene di notevole importanza l'inquadramento in ambito geriatrico multidimensionale nel paziente "elderly">75 anni per non precludere un'adeguato trattamento chemioterapico perioperatorio nei pazienti fit per eseguirlo.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuno studio è stato identificato.	Un'adeguata valutazione clinica nei pazienti con età>75 anni e nuova diagnosi di carcinoma gastrico resecabile è da ritenersi fondamentale per definire il successivo iter terapeutico. Al momento in questi pazienti la valutazione geriatrica multidimensionale dovrebbe considerarsi come passo fondamentale per un miglior outcome.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	Nessuno studio è stato identificato.	Pur in assenza di evidenze basate su EBM il pannel è concorde nel ritenere che anche i pazienti elderly potrebbero ritenersi maggiormente realizzati se, dopo adeguata valutazione clinica, possano ottenere risultati in termini di outcome paragonabili alla popolazione inclusa negli studi clinici

<input type="radio"/> Don't know		
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuno studio è stato identificato.	Attualmente nella pratica clinica quotidiana rimane la tendenza ad indirizzare i pazienti elderly (>75 anni) ad intervento chirurgico in prima istanza senza un'adeguata valutazione per l'integrazione di una chemioterapia perioperatoria a causa dei rischi del trattamento nel paziente anziano. Il pannel è concorde nel ritenere necessaria un'adeguata valutazione del paziente indipendentemente dall'età biologica per offrire il miglior iter terapeutico.

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	<b>Large</b>		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	<b>Don't know</b>
CERTAINTY OF EVIDENCE	<b>Very low</b>	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	<b>Important uncertainty or variability</b>	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

GIUDIZI							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Recommendation

POSITIVA DEBOLE

In pazienti elderly (>75 anni), affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operabile, previa valutazione geriatrica multidimensionale un approccio perioperatorio con schema FLOT o combinazione a due farmaci (prima e dopo la chirurgia) vs. chirurgia può essere preso in considerazione.

### Justification

Pur in assenza di trial randomizzati ad hoc il pannel è concorde nel considerare fondamentale un adeguato inquadramento clinico del paziente elderly (>75 anni) prima di definire il miglior iter terapeutico, ritenendo non trascurabile il beneficio dato dall'integrazione della chemioterapia perioperatoria nei pazienti fit indipendentemente dall'età biologica.

## Subgroup considerations

## Implementation considerations

Il pannel è concorde nel ritenere indispensabile un'attenta valutazione del paziente "elderly" in ambito geriatrico multidimensionale prima di definire il miglior iter terapeutico. E' dunque importante che questo approccio diventi la pratica clinica nei centri di riferimento per il trattamento del carcinoma gastrico.

## REFERENCES SUMMARY

1. Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D.. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; Sep 2016.
2. Allum, W. H., Blazeby, J. M., Griffin, S. M., Cunningham, D., Jankowski, J. A., Wong, R.. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*; Nov 2011.
3. Moehler, M., Al-Batran, S. E., Andus, T., Anthuber, M., Arends, J., Arnold, D., Aust, D., Baier, P., Baretton, G., Bernhardt, J., Boeing, H., Böhle, E., Bokemeyer, C., Bornschein, J., Budach, W., Burmester, E., Caca, K., Diemer, W. A., Dietrich, C. F., Ebert, M., Eickhoff, A., Ell, C., Fahlke, J., Feussner, H., Fietkau, R., Fischbach, W., Fleig, W., Flentje, M., Gabbert, H. E., Galle, P. R., Geissler, M., Gockel, I., Graeven, U., Grenacher, L., Gross, S., Hartmann, J. T., Heike, M., Heinemann, V., Herbst, B., Herrmann, T., Höcht, S., Hofheinz, R. D., Höfler, H., Höhler, T., Hölscher, A. H., Horneber, M., Hübner, J., Izbicki, J. R., Jakobs, R., Jenssen, C., Kanzler, S., Keller, M., Kiesslich, R., Klautke, G., Körber, J., Krause, B. J., Kuhn, C., Kullmann, F., Lang, H., Link, H., Lordick, F., Ludwig, K., Lutz, M., Mahlberg, R., Malfertheiner, P., Merkel, S., Messmann, H., Meyer, H. J., Mönig, S., Piso, P., Pistorius, S., Porschen, R., Rabenstein, T., Reichardt, P., Ridwelski, K., Röcken, C., Roetzer, I., Rohr, P., Schepp, W., Schlag, P. M., Schmid, R. M., Schmidberger, H., Schmiegel, W. H., Schmoll, H. J., Schuch, G., Schuhmacher, C., Schütte, K., Schwenk, W., Selgrad, M., Sendler, A., Seraphin, J., Seufferlein, T., Stahl, M., Stein, H., Stoll, C., Stuschke, M., Tannapfel, A., Tholen, R., Thuss-Patience, P., Treml, K., Vanhoefler, U., Vieth, M., Vogelsang, H., Wagner, D., Wedding, U., Weimann, A., Wilke, H., Wittekind, C.. [German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer"]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*; Apr 2011.
4. Bauer, Katrin, Manzini, Giulia, Henne-Bruns, Doris, Buechler, Peter. Perioperative chemotherapy for advanced gastric cancer - results from a tertiary-care hospital in Germany. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*; 2020.
5. Lorenzen, S., Pauligk, C., Homann, N., Schmalenberg, H., Jager, E., Al-Batran, S. E.. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer. *Br J Cancer*; 2013.
6. Al-Batran SE, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, Rethwisch V, Stoecklacher-Williams J, Prasnikar N, Hollerbach S, Bokemeyer C, Mahlberg R, Hofheinz RD, Luley K, Kullmann F, Jäger E. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer*; 2013.
7. Al-Batran, Salah-Eddin, Homann, Nils, Pauligk, Claudia, Illerhaus, Gerald, Martens, Uwe M., Stoecklacher, Jan, Schmalenberg, Harald, Luley, Kim B., Prasnikar, Nicole, Egger, Matthias, Probst, Stephan, Messmann, Helmut, Moehler, Markus, Fischbach, Wolfgang, Hartmann, Jorg T., Mayer, Frank, Hoffkes, Heinz-Gert, Koenigsmann, Michael, Arnold, Dirk, Kraus, Thomas W., Grimm, Kersten, Berkhoff, Stefan, Post, Stefan, Jager, Elke, Bechstein, Wolf, Ronellenfitsch, Ulrich, Monig, Stefan, Hofheinz, Ralf D.. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA oncology*; 2017.
8. Reece-Smith, A. M., Saha, S., Cunnell, M. L., Hameed, K., Bessell, E. M., Duffy, J. P., Madhusudan, S., Parsons, S. L.. MAGIC in practice: experience of peri-operative ECF/X chemotherapy in gastro-esophageal adenocarcinomas. *J Surg Oncol*; 2012.
9. Cunningham, David, Allum, William H., Stenning, Sally P., Thompson, Jeremy N., Van de Velde, Cornelis J. H., Nicolson, Marianne, Scarffe, J. Howard, Lofts, Fiona J., Falk, Stephen J., Iveson, Timothy J., Smith, David B., Langley, Ruth E., Verma, Monica, Weeden, Simon, Chua, Yu Jo, Participants, Magic Trial. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*; 2006.
10. Fiteni, Frederic, Paget-Bailly, Sophie, Messenger, Mathieu, N'Guyen, Thierry, Lakkis, Zaher, Mathieu, Pierre, Lamfichek, Najib, Picard, Alain, Benzidane, Bilell, Cleau, Denis, Bonnetain, Franck, Borg, Christophe, Mariette, Christophe, Kim, Stefano. Docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Medicine*; 2016.
11. Ronellenfitsch, Ulrich, Schwarzbach, Matthias, Hofheinz, Ralf, Kienle, Peter, Kieser, Meinhard, Slangier, Tracy E., Jensen, Katrin. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*; 2013.
12. Schuhmacher, Christoph, Gretschel, Stephan, Lordick, Florian, Reichardt, Peter, Hohenberger, Werner, Eisenberger, Claus F., Haag, Cornelia, Mauer, Murielle E., Hasan, Baktiar, Welch, John, Ott, Katja, Hoelscher, Arnulf, Schneider, Paul M., Bechstein, Wolf, Wilke, Hans, Lutz, Manfred P., Nordlinger, Bernard, Van Cutsem, Eric, Siewert, Jörg R., Schlag, Peter M.. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*; 2010.
13. Ychou, M., Boige, V., Pignon, J. P., Conroy, T., Bouché, O., Lebreton, G., Ducourtieux, M., Bedenne, L., Fabre, J. M., Saint-Aubert, B., Genève, J., Lasser, P., Rougier, P.. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*; 2011.
14. Matthaïou, Christiana, Papamichael, Demetris. Management of gastric cancer in older adults. *Journal of geriatric oncology*; 2017.
15. Wagner, A. D., Wedding, U.. Advances in the pharmacological treatment of gastro-oesophageal cancer. *Drugs and Aging*; 2009.
16. Kuhnle, Philipp Johannes, Israel, Karl-Friedrich, Menges, Markus. Real-life data on improvement of survival after perioperative chemotherapy versus surgery alone on resectable adenocarcinoma of the stomach - a single-center study.

## Tabella 1

Autore, anno	Disegno di studio	Popolazione (N)	Èta (mediana; rango anni)	Chemioterapia perioperatoria (N)	Solo chirurgia (N)	Sopravvivenza globale	Sopravvivenza libera da progressione	Certeza dell'evidenza
Bauer 2020	Studio osservazionale retrospettivo	129 pazienti sottoposti a resezione di adenocarcinomi dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (tra 2008 e 2016)	66 anni (38-82 anni)  ≥ 75 anni: 8 pazienti	45 pazienti  Dal 2008 al 2014: epirubicina, oxaliplatino, e capecitabina  Dal 2014 è stato utilizzato uno schema FLOT: 5-fluoruracile, oxaliplatino e docetaxel  Sia lo schema epirubicina, oxaliplatino e capecitabina, sia lo schema FLOT consistevano in tre cicli preoperatori e tre cicli postoperatori di chemioterapia	84 pazienti	<u>5 anni</u>  Gruppo chemioterapia preoperatoria: 40% (18 su 45 pazienti)  Solo chirurgia: 29% (24 su 84 pazienti)  Non c'era differenza significativa nel tempo di sopravvivenza tra il sottogruppo di pazienti anziani (≥ 75 anni) e quelli più giovani	NR	Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirectness**, imprecisione***)



						(<75 anni) (P = 0,855)		
Kuhnle 2019	Studio osservazionale retrospettivo	81 pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea distale (tumori AEG III) operati tra 2000 a dicembre 2013 e con follow up fino a 2017.	67.1 anni (44-94 anni)	42 pazienti  ECF (epirubicina / cisplatin / 5-fluorouracile), EOX (epirubicina / oxaliplatino / capecitabina) e infine FLOT (5-fluorouracile / acido folinico / oxaliplatino / docetaxel)	39 pazienti	<u>2 anni</u>  Gruppo chemioterapia preoperatoria:  54.8 % (95 % CI 0.416 – 0.721)  Solo chirurgia:  42.1 % (95 % CI 0.290 – 0.611)  <u>5 anni</u>  Gruppo chemioterapia preoperatoria:	<u>2 anni</u>  Gruppo chemioterapia preoperatoria:  50 % (95 % CI 0.37 – 0.677)  Solo chirurgia:  36.8 % (95 % CI 0.243 – 0.559)  <u>5 anni</u>  Gruppo chemioterapia preoperatoria:	Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirectness**, imprecision***)

						35.7 % (95 % CI 0.238 – 0.536)	31 % (95 % CI 0.197 – 0.496)	
						Solo chirurgia:  23.7 % (95 % CI 0.134 – 0.419)	Solo chirurgia:  21.1 % (95 % CI 0.137 – 0.390)	

N = numero; NR = non riportato

\*Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione (valutazione fatta con la Newcastle-Ottawa Scale (NOS)): nella confrontabilità delle coorti l'aggiustamento non è stato effettuato.; \*\* Non tutta la popolazione è  $\geq 75$  anni; \*\*\* Meno di 200 eventi

## Bibliografia

1. Bauer, Katrin, Manzini, Giulia, Henne-Bruns, Doris, Buechler, Peter. Perioperative chemotherapy for advanced gastric cancer - results from a tertiary-care hospital in Germany. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*; 2020.
2. Kuhnle, Philipp Johannes, Israel, Karl-Friedrich, Menges, Markus. Real-life data on improvement of survival after perioperative chemotherapy versus surgery alone on resectable adenocarcinoma of the stomach - a single-center study. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*; 2019.

## DOMANDA 55

Dovrebbe l'approccio multidisciplinare dell'iter diagnostico-terapeutico vs la gestione da parte del singolo specialista essere utilizzato per soggetti con nuova diagnosi di neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea

POPULATION:	soggetti con nuova diagnosi di neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea
INTERVENTION:	l'approccio multidisciplinare dell'iter diagnostico-terapeutico
COMPARISON:	la gestione da parte del singolo specialista
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

## VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	In un'epoca dove vari specialisti sono coinvolti nella gestione del paziente con neoplasia gastrica, si ritiene utile valutare la necessità di una costante gestione multidisciplinare per individuare il corretto iter terapeutico rispetto alla gestione del singolo specialista.	

Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1513 records dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 12 records sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in full-text ma nessuno ha risposto a tutti i criteri del PICO.</p> <p>Sono state identificate due revisioni sistematiche di studi osservazionali (1, 2), che valutano l'impatto dell'approccio multidisciplinare (MDT) nei pazienti con cancro. Gli studi inclusi non confrontavano il MDT rispetto la gestione da parte del singolo specialista. In ogni caso, abbiamo individuato, fra gli studi inclusi in queste due revisioni sistematiche, gli studi con una popolazione con neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea. Un totale di 8 studi sono stati inclusi (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).</p> <p>I principali risultati degli studi inclusi sono descritti in <b>Tabella 1</b>.</p>	
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1513 records dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 12 records sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in full-text ma nessuno ha risposto a tutti i criteri del PICO.</p> <p>Sono state identificate due revisioni sistematiche di studi osservazionali (1, 2), che valutano l'impatto dell'approccio multidisciplinare (MDT) nei pazienti con cancro. Gli studi inclusi non confrontavano il MDT rispetto la gestione da parte del singolo specialista. In ogni caso, abbiamo individuato, fra gli studi inclusi in queste due revisioni sistematiche, gli studi con una popolazione con neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea. Un totale di 8 studi sono stati inclusi (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).</p> <p>I principali risultati degli studi inclusi sono descritti in <b>Tabella 1</b>.</p>	<p>Negli studi analizzati non sono presenti confronti randomizzati tra la gestione multidisciplinare vs la gestione fatta del singolo specialista. Gli effetti negativi della gestione multidisciplinare non sono dunque valutabili.</p>

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di rischio di bias (non chiara la descrizione della modalità di accertamento della esposizione e la rilevazione delle misure di esito).</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 11 records dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 4 records sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni negli studi valutati per efficacia e sicurezza.</p> <p>È stato incluso uno studio (1), si tratta di una revisione sistematica che aveva come obiettivo valutare l'impatto dei team multidisciplinari (MDT) sugli esiti dei pazienti nella cura del cancro e identificare i loro obiettivi, organizzazione e capacità di coinvolgere i pazienti nella loro cura.</p> <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata su Medline, e sono stati inclusi un totale di 51 studi osservazionali pubblicati tra novembre 2005 a giugno 2012. Riportiamo i dati del coinvolgimento dei pazienti nel MDT.</p> <p><b>Coinvolgimento del paziente nel MDT</b></p> <p>13 studi hanno riportato il desiderio di coinvolgere attivamente i pazienti nelle loro cure e di promuovere una maggiore comprensione dello specifico intervento collaborativo di MDT. Alcuni studi hanno espressamente affermato che la logica del MDT era stata spiegata al paziente. Il trattamento, le tossicità, gli effetti collaterali, le complicanze e le informazioni sui trattamenti di seconda e terza linea dopo la malattia ricorrente sono stati variamente segnalati come</p>	

	<p>discussi con i pazienti prima di prendere decisioni, a volte utilizzando materiale scritto o fornendo accesso a psicologi o assistenti sociali (Ngyuen 2008, Ibrahim 2009, Chekerov 2008, Newman 2006, Bjegovich-Weidman 2010, Korman 2012, Wilcoxon 2011, Magnani 2012, Maslin-Prothero 2006, Sweeney 2006, Knowles 2007, Jefford 2011, Bellardita 2011). Sette studi (Catt 2005, McNair 2008, Magnani 2012, Hudak 2007, Maslin-Prothero 2006) Brennan 2011, Jones 2010) hanno identificato la necessità di tenere conto delle comorbidità fisiche e psicologiche dei pazienti quando prendono decisioni cliniche; inoltre, hanno osservato che si dovrebbe prestare particolare attenzione a fornire lo stesso messaggio clinico e colmare le lacune tra i team e i pazienti, oltre a stabilire chiaramente come affrontare le complessità del sistema sanitario.</p>	
<p><b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		<p>La difficoltà nel realizzare trial randomizzati in merito preclude la possibilità di avere un giudizio basato su EBM. Il ruolo della multidisciplinarietà però al momento è innegabile, in particolare per pazienti con neoplasia gastrica che presentano varie problematiche (nutrizionali, tossicità da trattamenti) e traggono beneficio da trattamenti integrati (chemioterapia, radioterapia, chirurgia)</p>
<p><b>Equity</b> What would be the impact on health equity?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 11 records dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 4 records sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni negli studi valutati per efficacia e sicurezza. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Non è possibile basarsi sull'EBM per valutare l'impatto della multidisciplinarietà sull'attività del singolo specialista e sulle risorse necessaria per perseguirla. Il pannello è comunque concorde sul fatto che la multidisciplinarietà sia necessaria pur comportando un probabile maggior dispendio di tempo da parte del singolo specialista nella partecipazione ai meeting.</p>

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 11 records dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 4 records sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni negli studi valutati per efficacia e sicurezza. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	Pur in assenza di evidenze basate su EBM, il pannel è concorde nel ritenere che anche i pazienti siano maggiormente realizzati nel sentirsi seguiti nel percorso di cura da parte di un team multidisciplinare
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 11 records dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 4 records sono stati giudicati potenzialmente eleggibili e valutati in full-text. Abbiamo inoltre cercato informazioni negli studi valutati per efficacia e sicurezza. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	Pur in assenza di evidenze, il panel è concorde nel ritenere la multidisciplinarietà elemento fondamentale nella gestione del paziente con neoplasia gastrica; nella maggioranza delle sedi ospedaliere questa metodologia di lavoro è già attiva e giudicata positivamente da parte dei singoli specialisti

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

GIUDIZI							
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	<b>Probably increased</b>	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	<b>Conditional recommendation for the intervention ●</b>	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

## CONCLUSIONI

### Recommendation

POSITIVA DEBOLE

### Justification

Dopo discussione all'interno del panel si condivide la centralità dell'approccio multidisciplinare pur non avendo basi scientifiche con cui giudicare le possibili complicazioni della gestione multispecialistica rispetto a quella incentrata sul singolo specialista.



## Implementation considerations

Il panel è concorde nel ritenere fondamentale la gestione multidisciplinare per un miglior outcome dei pazienti per cui si ritiene importante implementare questa metodologia anche nei centri che attualmente non la utilizzano abitualmente

Tabella Evidenza Quesito 55

Tabella 1. Caratteristiche degli studi che valutano l'approccio multidisciplinare							
Autore, anno	Paese	Disegno di studio	Obiettivo	Tipo di tumore	No. partecipanti	Risultati	Certezza evidenza
Basta 2016	Paesi Bassi	Studio prospettico di coorte	Valutare il processo decisionale di un MDT di cancro GI, insieme a fattori che influenzano questo processo.	Cancro al colon-retto, cancro esofageo e gastrico, cancro biliare e pancreatico	551	Variazione del 21,8% nella diagnosi iniziale, di cui sia lo stadio che la diagnosi sono stati modificati per il 3,2%, lo stadio da solo è stato modificato per il 4,9% e la diagnosi da sola è stata modificata per il 12,2%. 6% sono stati diagnosticati con malattia benigna. È stata consigliata una gestione diversa nel 5,8%.	Molto bassa (abbassato per rischio di bias*, indirectness**)
Bumm 2007	Germania	Studio prima e dopo	Descrivere la progettazione e il funzionamento di un MDT nell'ambito quotidiano ospedaliero universitario.	Cancro gastroesofageo	2450, di cui 1545 decisioni MDT valutate	Nel 15 e 21% dei casi, il MDT rifiuta o modifica la decisione del concetto, rispettivamente. Il 96% delle decisioni del MDT sono state implementate.	
Davies 2006	Regno Unito	Studio retrospettivo di coorte	Studiare l'influenza di un MDT sull'accuratezza della stadiazione clinica e sulla selezione del trattamento.	Cancro gastroesofageo	118	Il MDT formula una diagnosi corretta nell'88-89% di tutti i casi presentati, rispetto alla diagnosi patologica	
Freeman 2001	Stati Uniti	Studio prima e dopo	Confrontare i pazienti con carcinoma esofageo trattati prima e dopo una conferenza di MDT.	Carcinoma esofageo	Pre-MDT: 117 Post-MDT: 138	Il 97% dei pazienti ha ricevuto una stadiazione completa nel post-MDT rispetto al 67% pre-MDT.  Nel gruppo post-MDT, resezione endoscopica del 9% rispetto al 3% pre-MDT.	
Meguid 2016	Stati Uniti	Studio prospettico di coorte	Determinare se l'implementazione di programmi multidisciplinari specifici della malattia con conferenze e cliniche associate comporta un cambiamento nella diagnosi e / o un	Pancreas e cancro biliare; esofago e cancro gastrico; tumore al fegato e neuroendocrino; del colon-retto  cancro	1747	Una variazione del 26,9% nella diagnosi, il 20,5% radiografico o endoscopico, con conseguente cambiamento di stadio. Il 4,9% delle valutazioni radiografiche che hanno portato a un cambiamento nella diagnosi clinica, una variazione dell'1,9% nella revisione del percorso, un riscontro accidentale del 6,4% e una variazione del 28,1% nella raccomandazione di trattamento.	

			cambiamento nella gestione dei pazienti.			
Oxenbergh 2015	Stati Uniti	Studio prospettico di coorte	Valutare il cambiamento nel piano di trattamento dalla discussione pre e post-MDT.	Tumori gastrointestinale	GI superiore: 115 GI inferiore: 34	Il 36% dei piani di gestione iniziali è stato modificato dall'MDT, di cui il piano dichiarato originale è stato preceduto da un trattamento aggiuntivo per 15 casi e la modifica è stata "importante" per 38 casi.
Schmidt 2015	Stati Uniti	Studio prospettico di coorte	Analizzare l'evoluzione dei piani di stadiazione e trattamento e il successivo livello di aderenza.	Carcinoma esofageo	185	I piani di trattamento dei fornitori di cure primarie sono stati modificati per 48 (26%) pazienti. Le procedure diagnostiche (stadiazione) sono state modificate per 30 pazienti (16%). Sono state seguite il 98% delle decisioni MDT.
Van Hagen 2013	Paesi Bassi	Studio prospettico di coorte	Determinare l'effetto di un MDT sul processo decisionale clinico.	GI superiore	171	Il 34,5% dei piani di trattamento iniziale è cambiato dopo una discussione da parte dell'MDT; 8 sono passati da curativi a palliativi e 2 sono passati da palliativi a curativi. Per 31, era preferita una diversa modalità di trattamento e, per 29, era necessario un lavoro più ampio. Per due casi, è stato consigliato un trattamento diverso all'interno della stessa modalità di trattamento.

MDT: Team multidisciplinare; GI: gastrointestinale

\*Alto rischio di bias: non chiara la descrizione della modalità di accertamento della esposizione e la rilevazione delle misure di risultato (Rischio di bias valutato con la scala Newcastle - Ottawa Quality Assessment per studi di coorte).

\*\* Mancanza di gruppo di confronto. Alcuni dei partecipanti hanno neoplasie diverse alla neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea.

## QUESITO 56

### QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

#### POPOLAZIONE:

Pazienti con tumore avanzato o metastatico

#### INTERVENTO:

Cure palliative precoci integrate a trattamenti precoci

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la

	SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.
<b>CONFRONTO:</b>	solo practice model
<b>ESITI PRINCIPALI:</b>	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
<b>SETTING:</b>	outpatients/inpatients
<b>PROSPETTIVA:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLITTI DI INTERESSE:</b>	Nessuno dichiarato

#### VALUTAZIONE

<b>Problema</b> Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	E'' prioritario diffondere su tutto il territorio nazionale un approccio integrato tra trattamenti antitumorali e cure palliative precoci, al fine di migliorare i sintomi, garantire il controllo del dolore, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicosociale, e assicurare la migliore qualità della vita, a tutti i pazienti.	

## Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Piccoli</li> <li>● Moderati</li> <li>○ Grandi</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
	Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b> SD	SMD <b>0.22 SD higher</b> (0.1 higher to 0.33 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1190 (6 RCTs) <sup>b</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f,g</sup>	
	Symptom intensity <sup>h</sup>	The mean symptom intensity was <b>0</b> SD	SMD <b>0.23 SD higher</b> (0.06 higher to 0.4 higher) <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	562 (4 RCTs) <sup>i</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,g,h</sup>	
	Overall Survival (OS)	Study population 35 per 100	<b>35 per 100</b> (28 to 43)	<b>HR 1.01</b> (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) <sup>j</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>d,g,k,l</sup>	
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-		

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="510 255 723 391">Appropriate location of death - not reported</td> <td data-bbox="723 255 875 391">-</td> <td data-bbox="875 255 1081 391">-</td> <td data-bbox="1081 255 1193 391">-</td> <td data-bbox="1193 255 1346 391">-</td> <td data-bbox="1346 255 1498 391">-</td> <td data-bbox="1498 255 1630 391"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 391 723 510">Quality of life - caregiver - not reported</td> <td data-bbox="723 391 875 510">-</td> <td data-bbox="875 391 1081 510">-</td> <td data-bbox="1081 391 1193 510">-</td> <td data-bbox="1193 391 1346 510">-</td> <td data-bbox="1346 391 1498 510">-</td> <td data-bbox="1498 391 1630 510"></td> </tr> </table>	Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-		Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-		
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-											
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-											
	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</li> <li>b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</li> <li>c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</li> <li>e. I<sup>2</sup>=67%</li> <li>f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</li> <li>g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</li> <li>h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</li> <li>i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</li> <li>j. Tattersall 2014 and Temel 2010</li> </ol>															

	<p>k. I2=92%</p> <p>l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
--	--	--

### Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non so</li> </ul>		<p>Eventuali effetti indesiderati dell'applicazione del modello integrato non sono stati al momento investigati negli studi presenti in letteratura e pertanto non possono essere valutati ma andranno monitorati.</p> <p>Basandosi sull'esperienza personale il gruppo ritiene che il controllo dei sintomi costituisce un elemento fondamentale per migliorare la qualità della vita dei pazienti e va pertanto perseguito. inoltre ove già applicato; tale modello ha ricevuto consensi positivi da parte dei pazienti.</p>

### Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> </ul>	La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di stime affette da rischi di bias e eterogeneità.	

<p>○ Nessuno studio incluso</p>		
<p><b>Valori</b></p> <p>C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ Importante incertezza o variabilità</p> <p>○ Possibile importante incertezza o variabilità</p> <p>○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità</p> <p>● Nessuna importante incertezza o variabilità</p>		<p>Mantenere la migliore qualità della vita e l'obiettivo principale per il paziente in fase avanzata di malattia:</p> <p>Il panel pertanto ritiene che gli outcomes critici votati dal gruppo sono perfettamente in linea con l'obiettivo principale dei pazienti:</p>
<p><b>Bilancio degli effetti</b></p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE



<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> E' a favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente a favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li><input type="radio"/> E' a favore dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Al momento le prove disponibili supportano una precoce integrazione delle cure palliative con le terapie oncologiche in pazienti con tumore del polmone non microcitoma, e tumori del tratto gastrointestinale.</p> <p>La mancata evidenza del vantaggio del modello integrato in alcuni studi randomizzati che hanno incluso altre patologie oncologiche, puo' essere dovuta a:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. limiti metodologici degli studi stessi;</li> <li>2. timing scelto per valutare la differenza in qol nei due bracci (troppo precoce ),</li> <li>3. disegno statistico,</li> <li>4. uso di scale diverse per la valutazione della qol ed intensita' dei sintomi</li> <li>5. disomogeneita' della popolazione studiata con tipi diversi di tumori, disponibilita' di trattamenti attivi, e storie naturali molto variabili</li> <li>6. competenze degli oncologi nel controllo dei sintomi (buon controllo dei sintomi ottenuto nei bracci di controllo "solo practice model").</li> </ol>	
<p><b>Risorse necessarie</b></p>		
<p>Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costi elevati</li> <li><input type="radio"/> Costi moderati</li> <li><input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti</li> <li><input checked="" type="radio"/> Risparmi moderati</li> <li><input type="radio"/> Risparmi elevati</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Nessuna prova trovata</p>	<p>Si puo' ipotizzare nel breve termine, siano necessari investimenti per implementare la disponibilita' dei servizi di cure palliative in prossimita' ed integrazione con le u.o.c. di oncologia e radioterapia e per la formazione del personale, la revisione dei percorsi organizzativi-assistenziali, e l'attivazione di ambulatori dedicati.</p> <p>Nel medio e lungo termine si puo' tuttavia prevedere che l'attivazione sistematica delle cure palliative precoci e simultanee, possa ridurre il numero di accessi in ps, i ricoveri ospedalieri e la loro durata, i trattamenti oncologici a fine vita, aumentando l'accesso precoce alle cure palliative domiciliari e agli hospice, e di conseguenza riducendo i costi sia dell'assistenza, che della spesa farmaceutica.</p>

		<p>Negli ospedali di piccole dimensioni probabilmente il modello “embedded” puo’ risultare applicabile con piu’ difficolta’ sia per l’allocazione delle risorse che degli spazi dedicati al team interdisciplinare di cure palliative.</p>
<p><b>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie</b></p> <p>Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>● Nessuno studio incluso</li> </ul>		<p>Al momento non ci sono studi che abbiano valutato questo specifico aspetto.</p> <p>Sulla base dell’esperienza consolidata delle cure palliative in fase terminale di malattia, e’ noto che i costi delle cure palliative sono inferiori rispetto all’ospedalizzazione del paziente e che il modello integrato garantisce una continuita’ assistenziale al paziente oncologico. di conseguenza dovrebbe ridurre i costi dell’assistenza dei pazienti in fase avanzata-metastatica.</p> <p>Anche dal punto di vista organizzativo il modello integrato, accreditato da esmo, una volta attivato, dovrebbe risultare anche economicamente vantaggioso.</p>

Costo efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ E' a favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente a favore del confronto</li> <li>○ Non favorisce né il confronto né l'intervento</li> <li>● Probabilmente favorisce l'intervento</li> <li>○ E' a favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul>	<p>La valutazione costo-efficacia del modello proposto richiede studi ad hoc (in corso).</p>	<p>I vantaggi a lungo termine per i pazienti e l'organizzazione superano i costi diretti iniziali richiesti per attivare il modello di integrazione</p>
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente aumenta l'equità</li> <li>● Aumenta l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non lo so</li> </ul>	<p>Nessuna prova trovata</p>	<p>L'attivazione su tutto il territorio nazionale di ambulatori dedicati (in cui si realizzi l'integrazione tra le cure palliative precoci e le terapie oncologiche), renderà omogeneo ed accessibile a tutti un servizio attualmente disponibile solo in alcuni centri.</p> <p>Esiste oggi infatti una disparità nelle varie regioni italiane. benché l'Italia detenga il maggior numero di centri accreditati esmo (42), la maggior parte di questi è concentrata al centro-nord.</p> <p>L'equità dell'offerta di cure palliative precoci e simultanee sarà raggiunta quando su tutto il territorio nazionale sarà attuato il modello integrato.</p>

## Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì</li> <li><input type="radio"/> Sì</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Nessuna prova trovata</p>	<p>Dalle singole esperienze si evince una buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di servizio. l'ambulatorio integrato consente di sostenere ed aiutare il paziente nelle scelte terapeutiche e nella programmazione del percorso di cura, verificare e rafforzare la consapevolezza dello stato di malattia, accompagnare il paziente e la famiglia nell'accettazione della fase avanzata. consente inoltre una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, con appropriati obiettivi in ogni singola situazione attraverso la valutazione, pianificazione, coordinamento, monitoraggio, selezione delle opzioni di cura e dei servizi.</p> <p>Le cure palliative precoci hanno inoltre dimostrato un impatto positivo anche sui caregivers, migliorando la qualità della vita, diminuendo i sintomi depressivi e consentendo un mantenimento della loro vitalità e funzionalità sociale.</p> <p>E' indispensabile la disponibilità degli oncologi e dei radioterapisti a condividere il percorso di cura con il team di cure palliative, e a farsi promotori della attuazione del modello integrato.</p>

Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>	<p>Nessuna prova trovata</p>	<p>L'attuazione' di un ambulatorio integrato e' indispensabile per condividere il percorso di cura e le scelte decisionali integrato tra oncologo e team di cure palliative .</p> <p>Nella pratica clinica l'invio alle cure palliative è spesso ancora limitato alla fase terminale della malattia. e' auspicabile che si mettano in atto tutte le risorse per attivare il team di cure palliative in prossimità dei servizi di oncologia o radioterapia per permettere l'attivazione degli ambulatori integrati.</p> <p>E' altrettanto importante che l'oncologo medico, in assenza della disponibilita' di un team di cure palliative in prossimita' dell'u.o. di oncologia, continui in proprio, o tramite consulenze esterne, ad assicurare al paziente un adeguato controllo dei sintomi, del dolore, e di tutti gli altri aspetti che garantiscono la migliore QOL.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	<b>Si</b>		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	<b>Piccoli</b>	<b>Moderati</b>	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	<b>Moderati</b>	<b>Piccoli</b>	Irrilevanti		Varia	<b>Non so</b>
QUALITÀ DELLE PROVE	<b>Molto bassa</b>	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	<b>Probabilmente a favore dell'intervento</b>	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	<b>Risparmi moderati</b>	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			<b>Nessuno studio incluso</b>
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	<b>Probabilmente a favore dell'intervento</b>	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	<b>Migliora l'equità</b>	Varia	Non so

GIUDIZI							
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

#### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
--	---	--	---

**OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.**

**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.**

#### CONCLUSIONI

##### Raccomandazione

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

**OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE,** L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

##### Giustificazioni

Studi randomizzati hanno dimostrato il vantaggio sui parametri della qualità della vita dei pazienti in fase metastatica, di un approccio di cure palliative precoci e simultanee (concomitanti alle terapie oncologiche attive), specie nei pazienti con tumore del polmone non microcitoma (nscl) e in pazienti con tumore del tratto gastrointestinale.

Sulla base di questi studi, le linee guida internazionali (in particolare asco, esmo, nccn, e documento aiom-sicp), raccomandano una valutazione precoce del paziente in fase metastatica, in trattamento oncologico attivo, da parte di un team di cure palliative, sebbene al momento la letteratura non ne confermi il vantaggio per tutti i tipi di tumore.

##### Considerazioni su sottogruppi

E' necessario promuovere la diffusione del modello integrato ed i conseguenti percorsi e ambulatori condivisi, al fine di garantire a tutti i pazienti oncologici in fase metastatica, su tutto il territorio nazionale la migliore qualita' della vita.

#### Considerazione sull'implementazione

Rimane da definire quando avviare il paziente alle cure palliative precoci . secondo il documento aiom-sicp, l'avvio del paziente deve considerare soprattutto l'attesa di vita (in particolare è importante chiedersi: "saresti sorpreso se il paziente morisse entro 12 mesi?", se la domanda è no, questo è da solo un motivo valido per considerare il paziente candidabile alle cure palliative precoci e simultanee) il p.s., la presenza e intensita' di sintomi, problemi psicologici o sociali, le prospettive di trattamento, eta' e presenza o meno di caregiver (consensus document of the italian association of medical oncology and the italian society of palliative care, on early palliative care. corsi d et al. tumori 2018, august 29 doi:101177/0300891618792478 ).

Compito delle cure palliative proci è infatti : 1) controllo dei sintomi, del dolore, di problemi nutrizionali ; 2) discutere delle prospettive di cura e del realistico beneficio atteso; 3) affrontare il tema della prognosi; 4) costruire una relazione con il paziente ed i familiari per la presa in carico nel fine vita ; 5) valutare i desideri di fine vita; 6) coordinare altri eventuali figure che intervengono nel percorso di cura; 7) indirizzare il paziente, ove necessario, ad altri servizi (es. nucleo di cure palliative territoriali).

#### Monitoraggio e valutazioni

AIOM si impegna a monitorare l'implementazione e diffusione del modello integrato attraverso la verifica dell'accREDITAMENTO dei centri di oncologia al programma esmo, ed il riaccREDITAMENTO dei centri gia' accreditati.

L'efficacia del modello integrato, una volta diffuso a livello nazionale, potra' essere valutata attraverso survey ad hoc, e questionari da distribuire ai pazienti per valutarne anche l'indice di gradimento e di soddisfazione rispetto ai bisogni.

#### Priorità per la ricerca

E' auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le prove scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.





## **Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi**



**Q1: Nei pazienti con infezione da *Helicobacter pylori* indifferentemente dal test utilizzato (esame istologico durante EGDS, test rapido ureasi, breath test o test fecale) dovrebbe essere eseguita l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio vs non eradicazione?**

**Pubmed (1966 a marzo 2020)**

(((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR "Clarithromycin"[Mesh]) OR "Metronidazole"[Mesh])) OR "Tetracycline"[Mesh])) OR "Bismuth"[Mesh])) OR ((Amoxycillin[Title/Abstract] OR Amoxicilline[Title/Abstract] OR 'Amoxicillin Monopotassium Salt'[Title/Abstract] OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract] OR 'Amoxicillin Sodium'[Title/Abstract] OR 'Amoxicillin Monosodium Salt'[Title/Abstract] OR amoxicillin, (R\*) -isomer'[Title/Abstract] OR 'Amoxicillin Anhydrous'[Title/Abstract] OR Actimoxi[Title/Abstract] OR 'BRL-2333'[Title/Abstract] OR 'BRL 2333'[Title/Abstract] OR BRL2333[Title/Abstract] OR Clamoxyl[Title/Abstract] OR Penamox[Title/Abstract] OR 'Clamoxyl Parenteral'[Title/Abstract] OR 'Clamoxyl G.A.'[Title/Abstract] OR Polymox[Title/Abstract] OR Trimox[Title/Abstract] OR Wymox[Title/Abstract] OR 'Amoxicillin Trihydrate'[Title/Abstract] OR Amoxil[Title/Abstract] OR 6-O-Methylerythromycin[Title/Abstract] OR biacin[Title/Abstract] OR clarithromycin[Title/Abstract] OR Metronidazole[Title/Abstract] OR '2-Methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol'[Title/Abstract] OR '2 Methyl 5 nitroimidazole 1 ethanol'[Title/Abstract] OR Satric[Title/Abstract] OR Trichazol[Title/Abstract] OR Trichopol[Title/Abstract] OR Trivazol[Title/Abstract] OR 'Metronidazole Phosphoester'[Title/Abstract] OR Vagilen[Title/Abstract] OR 'Bayer 5360'[Title/Abstract] OR 'Metronidazole Phosphate'[Title/Abstract] OR Danizol[Title/Abstract] OR Flagyl[Title/Abstract] OR Gineflavir[Title/Abstract] OR Metric[Title/Abstract] OR Metrodzhil[Title/Abstract] OR MetroGel[Title/Abstract] OR Metrogyl[Title/Abstract] OR 'Metronidazole Hydrochloride'[Title/Abstract] OR 'Metronidazole Monohydrochloride'[Title/Abstract] OR Clont[Title/Abstract] OR tetracycline[Title/Abstract] OR Tetrabid[Title/Abstract] OR '4-Epitetracycline'[Title/Abstract] OR '4 Epitetracycline'[Title/Abstract] OR Topicycline[Title/Abstract] OR 'Achromycin V'[Title/Abstract] OR Hostacyclin[Title/Abstract] OR 'Tetracycline Hydrochloride'[Title/Abstract] OR 'Tetracycline Monohydrochloride'[Title/Abstract] OR Sustamycin[Title/Abstract] OR Achromycin[Title/Abstract] OR Bismuth[Title/Abstract]))

**Records: 1426**

**Embase (1974 a marzo 2020)**

#1 'helicobacter pylori'/exp/mj  
 #2 'h. pylori' OR 'campylobacter pylori' OR 'helicobacter pylori':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'amoxicillin'/exp/mj OR 'clarithromycin'/exp/mj OR 'metronidazole'/exp/mj OR 'tetracycline'/exp/mj OR 'bismuth'/exp/mj  
 #5 amoxycillin OR amoxicilline OR 'amoxicillin monopotassium salt' OR hydroxyampicillin OR 'amoxicillin sodium' OR 'amoxicillin monosodium salt' OR 'amoxicillin, (r\*)-isomer' OR 'amoxicillin anhydrous' OR actimoxi OR 'brl-2333' OR 'brl 2333' OR brl2333 OR clamoxyl OR penamox OR 'clamoxyl parenteral' OR 'clamoxyl g.a.' OR polymox OR trimox OR wymox OR 'amoxicillin trihydrate' OR amoxil OR '6 o methylerythromycin' OR biacin OR clarithromycin OR metronidazole OR '2-methyl-5-nitroimidazole-1-ethanol' OR '2 methyl 5 nitroimidazole 1 ethanol' OR satric OR trichazol OR trichopol OR trivazol OR 'metronidazole phosphoester' OR vagilen OR 'bayer 5360' OR 'metronidazole phosphate' OR danizol OR flagyl OR gineflavir OR metric OR metrodzhil OR metrogel OR metrogyl OR 'metronidazole hydrochloride' OR 'metronidazole monohydrochloride' OR clont OR tetracycline OR tetrabid OR '4-epitetracycline' OR '4 epitetracycline' OR topicycline OR 'achromycin v' OR hostacyclin

OR 'tetracycline hydrochloride' OR 'tetracycline monohydrochloride' OR sustamycin OR achromycin OR bismuth:ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 #3 AND #6  
#8 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim

**Records: 1403**

**selezionati 15 records**

**Q2: Dovrebbe il consulto genetico vs nessun consulto essere utilizzato per pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di tipo diffuso, di età <50 anni o con storia familiare sospetta?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC)"[Title/Abstract] OR "Hereditary diffuse gastric cancer"[Title/Abstract] OR "Diffuse gastric cancer"[Title/Abstract] OR "signet ring cell gastric cancer"[Title/Abstract] OR "linitis plastica"[Title/Abstract])) AND (((("Cadherins/deficiency"[Mesh] OR "Cadherins/genetics"[Mesh] ) OR "Genetic Testing"[Mesh] OR "Germ-Line Mutation"[Mesh]) OR (("CDH1"[Title/Abstract] OR "CTNNA1"[Title/Abstract] AND ("genetic testing"[Title/Abstract] OR mutations[Title/Abstract] OR "germline mutation"[Title/Abstract] OR "Germ Line Mutation"[Title/Abstract] OR "E-cadherin"[Title/Abstract] OR "Cadherin-1"[Title/Abstract] OR "Cadherin 1"[Title/Abstract] OR deficient[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy"[Title] OR "metaanaly"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 30**

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
#2 'stomach neoplasm' OR 'hereditary diffuse gastric cancer (hdgc)' OR 'hereditary diffuse gastric cancer' OR 'diffuse gastric cancer' OR 'signet ring cell gastric cancer' OR 'linitis plastica':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 ('cadherin'/exp/mj OR 'germline mutation'/exp/mj) OR mutations OR 'germline mutation\*' OR 'germ line mutation\*' OR 'e-cadherin\*' OR 'cadherin-1' OR 'cadherin 1' OR deficient:ti,ab  
#5 ('genetic screening'/exp/mj) OR 'genetic testing':ti,ab  
#6 #4 AND #5  
#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 16**

**Selezionati: 3**

**Q3: L'Ecografia Endoscopica (Endoscopic ultrasound, EUS) deve essere considerata una procedura diagnostica necessaria nella stadiazione del cancro gastrico?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

((((((((((((((((((((((((((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (('Endosonography"[Mesh]) OR (Endosonographies[Title/Abstract] OR 'Echo Endoscopies'[Title/Abstract] OR 'Ultrasonic Endoscopy'[Title/Abstract] OR 'Echo-Endoscopies'[Title/Abstract] OR 'Echo Endoscopy'[Title/Abstract] OR 'Echo-Endoscopies'[Title/Abstract] OR 'Ultrasonic Endoscopies'[Title/Abstract] OR 'Endoscopic Ultrasonography'[Title/Abstract] OR 'Endoscopic Ultrasonographies'[Title/Abstract] OR 'endoscopic ultrasonography (EUS)'[Title/Abstract] OR 'endoscopic ultrasonography'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])))) OR (('systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))])))

**Records: 130**

#### Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'stomach cancer'/exp/mj

#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'endoscopic ultrasonography'/exp/mj

#5 endosonographies OR 'echo endoscopies' OR 'ultrasonic endoscopy' OR 'echo-endoscopy' OR 'echo endoscopy' OR 'echo-endoscopies' OR 'ultrasonic endoscopies' OR 'endoscopic ultrasonography' OR 'endoscopic ultrasonographies' OR 'endoscopic ultrasonography (eus)' OR 'endoscopic ultrasonography':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim

#9 #7 AND #8

**Records: 154**

selezionati 1 record

**Q4: Nei pazienti con EGC T1a ben differenziato, di diametro non superiore ai 2 cm, senza invasione linfatica o vascolare e in assenza di ulcera intra-lesionale, la resezione endoscopica (resezione endoscopica mucosale, EMR, o dissezione endoscopica sub-mucosale, ESD) può essere presa in considerazione rispetto alla resezione chirurgica?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((( "Stomach Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh] ))) OR (((((((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh] OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract])))))) OR ((early[Title/Abstract] AND ('gastric adenocarcinoma'[Title/Abstract] OR 'gastric cancer'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Endoscopic Mucosal Resection"[Mesh] OR "Lymph Node Excision"[Mesh])) OR ('endoscopic submucosal dissection'[Title/Abstract] OR 'endoscopic mucosal resection'[Title/Abstract] OR 'early gastric neoplastic lesions'[Title/Abstract] OR 'Strip Biopsy'[Title/Abstract] OR 'Strip Biopsies'[Title/Abstract] OR 'Endoscopic Mucous Membrane Resection'[Title/Abstract] OR 'Endoscopic Submucosal Dissection'[Title/Abstract] OR 'Endoscopic Submucosal Dissections'[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh] NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ((("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))

**Records: 1593**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
 #2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 early NEAR/4 ('gastric adenocarcinoma' OR 'gastric cancer')  
 #5 #3 OR #4  
 #6 'endoscopic mucosal resection'/exp/mj  
 #7 'lymph node dissection'/exp/mj  
 #8 #6 OR #7  
 #9 'endoscopic mucosal resection' OR 'early gastric neoplastic lesions' OR 'strip biopsy' OR 'endoscopic mucous membrane resection' OR 'endoscopic submucosal dissection' OR 'endoscopic submucosal dissections':ti,ab  
 #10 #8 OR #9  
 #11 #5 AND #10  
 #12 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

**Records: 747**

**selezionati 10 records**

**Q5: Nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale per carcinoma gastrico la splenectomia di principio può essere evitata?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

```
((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (((("Gastrectomy"[Mesh]) OR (Gastrectomy[Title/Abstract] OR gastrectomies[Title/Abstract]))) AND (((("Splenectomy"[Mesh]) OR (Splenectomies[Title/Abstract] OR Splenectomy[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))
```

**Records: 283**

**Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

```
#1 'stomach cancer'/exp/mj  
#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'gastrectomy'/exp/mj OR gastrectomy:ti,ab  
#5 'splenectomy'/exp/mj OR splectomy:ti,ab  
#6 #4 AND #5  
#7 #3 AND #6  
#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim  
#9 #7 AND #8
```

**Records: 103**

**selezionati 2 records**

**Q6: Nei pazienti con cancro gastrico avanzato (T2-T4a) la linfadenectomia con asportazione di almeno 16 linfonodi è da considerare il trattamento chirurgico standard rispetto alla linfadenectomia più limitata (D1)?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (('Lymph Node Excision"[Mesh]) OR ('Lymph Node Excisions'[Title/Abstract] OR Lymphadenectomy[Title/Abstract] OR Lymphadenectomies[Title/Abstract] OR 'Lymph Node Dissection'[Title/Abstract] OR 'Lymph Node Dissections'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (('Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))) OR (((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

**Records: 1702**

#### Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'stomach cancer'/exp/mj

#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'lymph node dissection'/exp/mj

#5 'Lymph Node Excisions' OR Lymphadenectomy OR Lymphadenectomies OR 'Lymph Node Dissection' OR 'Lymph Node Dissections':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim

#9 #7 AND #8

**Records: 1174**

selezionati 1 records

**Q7: La gastroresezione laparoscopica può essere sovrapponibile rispetto alla gastroresezione con tecnica aperta nel trattamento chirurgico dei pazienti con carcinoma gastrico?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND



((("Laparoscopy"[Mesh]) OR (laparoscopy[Title/Abstract] OR Laparoscopies[Title/Abstract] OR Celioscopy[Title/Abstract] OR Celioscopies[Title/Abstract] OR Peritoneoscopy[Title/Abstract] OR Peritoneoscopies[Title/Abstract] OR 'Laparoscopic Surgical Procedure'[Title/Abstract] OR 'Laparoscopic Surgical Procedures'[Title/Abstract] OR 'Laparoscopic Surgery'[Title/Abstract] OR 'Laparoscopic Surgeries'[Title/Abstract] OR 'Laparoscopic Assisted Surgery'[Title/Abstract] OR 'Laparoscopic Assisted Surgeries'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))) OR (((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR ((("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))))))))

**Records: 1196**

#### Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'stomach cancer'/exp/mj

#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'laparoscopy'/exp/mj

#5 Laparoscopies OR Celioscopy OR Celioscopies OR Peritoneoscopy OR Peritoneoscopies OR 'Laparoscopic Surgical Procedure' OR 'Laparoscopic Surgical Procedures' OR 'Laparoscopic Surgery' OR 'Laparoscopic Surgeries' OR 'Laparoscopic Assisted Surgery' OR 'Laparoscopic Assisted Surgeries':ti,ab

#6 #3 AND #5

#7 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim

#8 #6 AND #7

**Records: 640**

selezionati 9 record

**Q8: Nei tumori localmente avanzati (T4b) può essere indicato un trattamento neo-adiuvante rispetto alla sola chirurgia?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Invasiveness"[Mesh]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh]) OR ('advanced gastric cancer' OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta\*[Title/Abstract] OR "stage T4b"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence\*[Title/Abstract] OR relapse\*[Title/Abstract])))))))) AND (((("Gastrectomy"[Mesh]) OR (Gastrectomy[Title/Abstract] OR



gastrectomies[Title/Abstract]))) AND (("Drug Therapy, Combination"[Mesh]) OR ('adjuvant treatment'[Title/Abstract] OR 'adjuvant treatments'[Title/Abstract] OR 'adjuvant chemotherapy'[Title/Abstract] OR adjuvant radiotherapy[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))) OR (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis" [Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))])))

**Records: 1234**

#### Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
 #2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'gastrectomy'/exp/mj OR gastrectomy:ti,ab  
 #5 'adjuvant therapy'/exp/mj  
 #6 'adjuvant treatments' OR 'adjuvant chemotherapy' OR 'adjuvant or radiotherapy':ti,ab  
 #7 #3 AND #4 AND (#5 OR #6)  
 #8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim  
 #9 #7 AND #8

**Records: 175**

**selezionati 2 records**

**Q9: La resezione chirurgica radicale può essere considerata il trattamento appropriato anche nel paziente anziano?**

**Q10: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma dello stomaco è raccomandabile in termini di sicurezza l'intervento di gastrectomia per via laparoscopica rispetto alla gastrectomia per via laparotomica?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)

((((((((((((((((((((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the



#13 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim

#14 #12 AND #13

**Records: 138**

**selezionati 4 records**

**Q11: Nei carcinomi di tipo II secondo Siewert è raccomandabile la gastrectomia totale trans-  
iatale con asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore e linfadenctomia D2 addominale  
come l'intervento chirurgico di elezione?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach  
Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract]  
OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric  
Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR  
'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract])))])))  
AND "Cardia"[Mesh]) OR ('Adenocarcinoma of the Cardia, Siewert II'[Title/Abstract] OR  
'adenocarcinoma of the cardia'[Title/Abstract] OR 'Adenocarcinoma of the gastric  
cardia'[Title/Abstract])) AND (((((((("Gastrectomy"[Mesh]) OR (Gastrectomy[Title/Abstract] OR  
gastrectomies[Title/Abstract])))])))

**Records: 552**

**Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj

#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR  
'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the  
stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cardia carcinoma'/exp/mj OR 'adenocarcinoma of the cardia, siewert ii' OR 'adenocarcinoma of the  
cardia' OR 'adenocarcinoma of the gastric cardia':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'gastrectomy'/exp/mj OR gastrectomy:ti,ab

#7 #5 AND #6

**Records: 188**

**selezionati 8 records**

**Q12: Dovrebbe la radiochemioterapia preoperatoria vs chemioterapia perioperatoria essere  
utilizzata per pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert I-II con  
interessamento linfonodale o cT3, resecabile?**

**Q13: Dovrebbe la chemioterapia perioperatoria vs radiochemioterapia preoperatoria essere  
utilizzata per pazienti affetti da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea Siewert III con  
interessamento linfonodale o cT3, resecabile?**

**Q14: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile una chemioterapia peri-operatoria rispetto alla chemioterapia post-operatoria?**

**Pubmed (1966 a marzo 2020)**

(((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (((("Paclitaxel"[Mesh]) OR "Docetaxel"[Mesh])) OR (Paclitaxel[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR 'Taxol A'[Title/Abstract] OR 'Bris Taxol'[Title/Abstract] OR paclitaxel, (4 alpha) -Isomer'[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR 'Docetaxel Trihydrate'[Title/Abstract] OR Docetaxol[Title/Abstract] OR 'Docetaxel Hydrate'[Title/Abstract] OR 'Taxoltere Metro'[Title/Abstract] OR 'Docetaxel Anhydrous'[Title/Abstract] OR Taxanes[Title/Abstract])))

**Records: 149**

**Embase (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'paclitaxel'/exp/mj OR 'docetaxel'/exp/mj  
#5 paclitaxel OR anzatax OR taxol OR 'taxol a' OR 'bris taxol' OR 'paclitaxel, (4 alpha)-isomer' OR paxene OR praxel OR onxol OR 'docetaxel trihydrate' OR docetaxol OR 'docetaxel hydrate' OR 'taxoltere metro' OR 'docetaxel anhydrous' OR taxanes:ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 #3 AND #6  
#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti  
#9 #7 AND #8

**Records: 453**

**Selezionato 4 records**

**Q15: Nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico perioperatorio, dovrebbe essere utilizzato un regime contenente docetaxel vs un regime non taxane-based?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

(((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) OR (('Esophageal Neoplasms"[Mesh]) OR ('gastroesophageal

adenocarcinoma'[Title/Abstract] OR 'gastroesophageal cancer'[Title/Abstract] OR 'gastro-oesophageal junction adenocarcinoma'[Title/Abstract] OR 'esophageal[Title/Abstract] OR junctional cancer'[Title/Abstract]) AND (('Perioperative Period'[Mesh] OR ('Perioperative chemotherapy'[Title/Abstract] OR 'Perioperative Periods'[Title/Abstract]))) AND (((('Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/therapeutic use'[Mesh] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh])) OR (Chemotherapy [Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract] OR 'surgery alone'[Title/Abstract] OR 'Neoadjuvant chemoradiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Chemoradiation Therapy' OR)) OR ('radiation therapy'[Title/Abstract] OR 'preoperative chemotherapy'[Title/Abstract] OR 'chemoradiotherapy'[Title/Abstract] OR 'Neoadjuvant chemotherapy'[Title/Abstract] OR 'neoadjuvant chemoradiotherapy'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (((("Animals"[Mesh] NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))) OR (((((((("systematic review"[Title] OR "meta-analysis" [Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))])))])))

**Records: 648**

#### Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
 #2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'gastroesophageal adenocarcinoma' OR 'gastroesophageal cancer' OR 'gastro-oesophageal junction adenocarcinoma' OR 'esophageal or junctional cancer':ti,ab  
 #5 'esophagus tumor'/exp/mj  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 OR #6  
 #8 'perioperative period'/exp/mj OR 'perioperative chemotherapy' OR 'perioperative periods':ti,ab  
 #9 #7 AND #8

**Records: 889**

selezionati 1 record

**Q16: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile la chemioterapia peri-operatoria rispetto alla chemioterapia post-operatoria?**

**Q17: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico resecabile è raccomandabile la radiochemioterapia neo-adiuvante?**

**Q18: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata la chemioterapia adiuvante?**

**Q19: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata la monoterapia adiuvante con fluoropirimidine o un trattamento combinato a due farmaci?**

**Q20: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o con R1, è raccomandata una radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chirurgia?**

**Q21: Nei pazienti con carcinoma gastrico pN+, in stadio II/III operato radicalmente, è raccomandata una radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia adiuvante?**

**Q22: Nei pazienti con carcinoma gastrico, in stadio II/III operato radicalmente dopo chemioterapia preoperatoria, è raccomandata una radiochemioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia adiuvante?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

```
((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (('Neoplasm Staging'[Mesh]) OR (('neoplasm metastasis'[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage II/III"[Title/Abstract] OR "stage II"[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (Radiotherapies[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Radiation Therapies'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatment'[Title/Abstract] OR 'Radiation Treatments'[Title/Abstract]) OR ("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR 'adjuvant chemotherapy'[Title/Abstract]) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] OR "Combined Modality Therapy"[Mesh] OR ('adjuvant postoperative chemoradiation'[Title/Abstract] OR chemoradiotherapy[Title/Abstract] OR chemoradiation[Title/Abstract] OR 'adjuvant chemotherapy'[Title/Abstract] OR 'Adjuvant Radiation Therapy'[Title/Abstract] OR 'Chemoradiation therapy'[Title/Abstract] OR 'chemotherapy alone'[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR fluoropyrimidine[Title/Abstract] OR doxifluridine[Title/Abstract] OR Fluoropyrimidine[Title/Abstract]) OR (chemoradiotherapy AND resectable gastric carcinoma) OR (Chemoradiotherapy AND 'after surgery')))) AND (((((((((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))) OR (((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ((("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))))))))))))))))
```

**Records: 6657**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

```
#1 'stomach cancer'/exp/mj  
#2 ('stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse') NEAR/5 ('stage ii/iii' OR advanced OR stage)  
#3 #1 OR #2  
#4 'radiotherapy'/exp/mj OR 'chemotherapy'/exp/mj OR 'chemoradiotherapy'/exp/mj  
#5 'fluoropyrimidine'/exp/mj
```



#6 'adjuvant postoperative chemoradiation' OR chemoradiotherapy OR chemoradiation OR 'adjuvant chemotherapy' OR 'adjuvant radiation therapy' OR 'chemoradiation therapy' OR 'chemotherapy alone' OR chemotherapy OR fluoropyrimidine OR doxifluridine OR fluoropyrimidine OR radiotherapies OR 'radiation therapy' OR 'radiation therapies' OR 'radiation treatment' OR 'radiation treatments':ti,ab

#7 chemoradiotherapy NEAR/4 'after surgery'

#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 #3 AND #8

#10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti

#11 #9 AND #10

**Records: 3141**

**selezionati 19 records**

**Q23: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un follow-up strutturato?**

**Q24: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un follow-up prevalentemente clinico o con esami radiologici anche in assenza di sintomi?**

**Q25: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandata l'effettuazione di EGDS nel programma di sorveglianza in assenza di sintomi?**

**Q26: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico è raccomandato un particolare schema di follow-up?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

((((( "Stomach Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh] ))) OR (('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (((("Gastrectomy"[Mesh]) OR (Gastrectomy[Title/Abstract] OR gastrectomies[Title/Abstract]))) OR 'curative resection'[Title/Abstract])) AND (((("Postoperative Period"[Mesh:NoExp]) OR ('post-operative'[Title/Abstract] OR "Postoperative Period"[Title/Abstract] OR 'follow up'[Title/Abstract] OR 'follow-up'[Title/Abstract])) OR (post operative AND (surveillance OR recurrence))))

**Records: 1003**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj

#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'gastrectomy'/exp/mj

#5 'curative resection' NEAR/4 'gastric cancer'

#6 #4 OR #5

#7 'postoperative period'/exp/mj  
#8 'post-operative' OR 'postoperative period' OR 'follow up' OR 'follow-up':ti,ab  
#9 post AND (operative NEXT/4 (surveillance OR recurrence))  
#10 #8 OR #8 OR #9  
#11 #3 AND #6 AND #10  
#12 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR  
'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR  
((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\*  
NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti  
#13 #11 AND #12

**Records: 413**

**selezionati 3 records**

**Q27: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico l'esecuzione di una TC toraco-addominale (o di una PET) è raccomandato nel caso di sospetto clinico di recidiva?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

(((((((((( "Stomach Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh] ))) OR  
('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric  
Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract]  
OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach  
Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial  
Diffuse'[Title/Abstract])))))) AND (((((((("Gastrectomy"[Mesh]) OR  
(Gastrectomy[Title/Abstract] OR gastrectomies[Title/Abstract]))) AND (((("Tomography, X-Ray  
Computed"[Mesh]) OR "Positron-Emission Tomography"[Mesh])) OR ('X-Ray Computed  
Tomography'[Title/Abstract] OR 'Computed X Ray Tomography'[Title/Abstract] OR 'X-Ray Computer  
Assisted Tomography'[Title/Abstract] OR 'X Ray Computer Assisted Tomography'[Title/Abstract] OR  
'X-Ray Computerized Tomography'[Title/Abstract] OR 'CT X Ray'[Title/Abstract] OR 'CT X  
Rays'[Title/Abstract] OR Tomodensitometry[Title/Abstract] OR 'Computed X-Ray  
Tomography'[Title/Abstract] OR 'Xray Computed Tomography'[Title/Abstract] OR 'X-Ray CAT  
Scan'[Title/Abstract] OR 'X-Ray CAT Scans'[Title/Abstract] OR 'Transmission Computed  
Tomography'[Title/Abstract] OR 'X-Ray CT Scan'[Title/Abstract] OR 'X-Ray CT Scans'[Title/Abstract]  
OR 'X Ray Computerized Tomography'[Title/Abstract] OR 'Cine-CT'[Title/Abstract] OR 'Cine  
CT'[Title/Abstract] OR 'Electron Beam Computed Tomography'[Title/Abstract] OR 'Electron Beam  
Tomography'[Title/Abstract] OR 'X-Ray Computerized Axial Tomography'[Title/Abstract] OR 'X Ray  
Com Positron Emission Tomography'[Title/Abstract] OR 'PET Scan'[Title/Abstract] OR 'PET Scans  
puterized Axial Tomography'[Title/Abstract]))))

**Records: 794**

**Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR  
'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the  
stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'gastrectomy'/exp/mj  
#5 'x-ray computed tomography'/exp/mj OR 'positron emission tomography'/exp/mj  
#6 'x-ray computed tomography' OR 'computed x ray tomography' OR 'x-ray computer assisted  
tomography' OR 'x ray computer assisted tomography' OR 'x-ray computerized tomography' OR 'ct x  
ray' OR 'ct x rays' OR tomodensitometry OR 'computed x-ray tomography' OR 'xray computed



tomography' OR 'x-ray cat scan' OR 'x-ray cat scans' OR 'transmission computed tomography' OR 'x-ray ct scan' OR 'x-ray ct scans' OR 'x ray computerized tomography' OR 'cine-ct' OR 'cine ct' OR 'electron beam computed tomography' OR 'electron beam tomography' OR 'x-ray computerized axial tomography' OR 'x ray com positron emission tomography' OR 'pet scan' OR 'pet scans puterized axial tomography':ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 #3 AND #4 AND #7

**Records: 859**

**selezionati 0 record**

**Q28: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato eseguire chemioterapia?**

**Q29: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato eseguire una polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia?**

**Q30: L'impiego dei regimi chemioterapici a tre farmaci in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico in buone condizioni generali è raccomandabile rispetto a regimi a due farmaci?**

**Q31: È raccomandabile la sostituzione di cisplatino con oxaliplatino in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico?**

**Q32: È raccomandabile la sostituzione di 5-FU IC con capecitabina in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico?**

**Q33: Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato un regime chemioterapico a base di irinotecano e 5-Fu rispetto all'associazione 5-FU e CDDP?**

**Q34: Nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile o metastatico è indicato il regime FOLFIRI rispetto allo schema ECX?**

**Q35: *In pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo localmente avanzato inoperabile o metastatico è indicata l'aggiunta di trastuzumab ad una combinazione di cisplatino e fluoropirimidine?***

**Q36: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico è raccomandabile un trattamento di prima linea con farmaci anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab)?**

**Q37: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato o metastatico è raccomandabile un trattamento di prima linea con farmaci anti-angiogenetici?**

**Q38: Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea è indicato un trattamento di seconda linea rispetto alla sola terapia di supporto?**

**Q39: Nei pazienti con carcinoma avanzato della giunzione gastroesofagea o dello stomaco è indicata in seconda linea una combinazione di chemioterapia e terapia antiangiogenetica?**

**Q40: Nei pazienti con carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicato l'utilizzo di Ramucirumab in monoterapia in linee successive alla prima?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Neoplasm Invasiveness"[Mesh]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh]) OR (advanced gastric cancer OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta\*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence\*[Title/Abstract] OR relapse\*[Title/Abstract]))) OR (palliat\*or unresected \*or inoper \*or unopera\*[Text Word] OR nonresect\*[Text Word]))) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] OR ("Drug Therapy"[Mesh]) OR ('Drug Therapies'[Title/Abstract] OR 'Therapies, Drug'[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

**Records: 6887**

#### Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
 #2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'tumor invasion'/exp/mj OR 'tumor recurrence'/exp/mj OR 'neoplasm metastasis' OR metasta\* OR advanced OR recurrence\* OR relapse\* OR palliat\* OR unresected\* OR inoper\* OR unopera\* OR nonresect\*:ti,ab  
 #5 'antineoplastic agent'/exp/mj OR 'chemotherapy'/exp/mj OR 'drug therapies' OR 'therapies, drug' OR chemotherapy OR chemotherapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies:ti,ab  
 #6 #3 AND #4 AND #5  
 #7 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim  
 #8 #6 AND #7

**Records: 4165**

**selezionati 22 records**

**Q41: Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco avanzato e sottoposti ad intervento chirurgico complicanze e mortalità sono sovrapponibili ai pazienti più giovani?**

**Q43: Nei pazienti anziani con carcinoma dello stomaco operato è indicata la chemioterapia adiuvante?**

**Q44:** Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicata la chemioterapia di prima linea, come per la popolazione più giovane?

**Q45:** Nei pazienti anziani affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea avanzato è indicato un trattamento chemioterapico a base di oxaliplatino rispetto ad un trattamento a base di cisplatino?

**Q46:** Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicato un trattamento chemioterapico con capecitabina rispetto ad un trattamento con 5-fluoruracile?

**Q47:** Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicata l'aggiunta di docetaxel al trattamento di prima linea con 5-fluoruracile, leucovorin e oxaliplatino?

**Q48:** Nei pazienti anziani con carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea è indicata una terapia di seconda linea con Ramucirumab associato a paclitaxel in alternativa al paclitaxel da solo?

**Q49:** Nei pazienti anziani affetti da carcinoma avanzato dello stomaco o della giunzione gastroesofagea è indicata una terapia di seconda linea con ramucirumab in monoterapia?

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

```
((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Neoplasm Invasiveness"[Mesh]) OR "Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh]) OR (advanced gastric cancer OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) OR (palliat*or unresected *or inoper *or unopera*[Text Word] OR nonresect*[Text Word]))) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh] OR ("Drug Therapy"[Mesh]) OR ('Drug Therapies'[Title/Abstract] OR 'Therapies, Drug'[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract]))) AND (((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person*" [Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult*" [Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ((("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))
```

**Records: 4125**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj  
 #2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'tumor invasion'/exp/mj OR 'tumor recurrence'/exp/mj OR 'neoplasm metastasis' OR metasta\* OR advanced OR recurrence\* OR relapse\* OR palliat\* OR unresected\* OR inoper\* OR unopera\* OR nonresect\*:ti,ab  
 #5 'antineoplastic agent'/exp/mj OR 'chemotherapy'/exp/mj OR 'drug therapies' OR 'therapies, drug' OR chemotherapy OR chemotherapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies:ti,ab  
 #6 #3 AND #4 AND #5  
 #7 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person\*' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:de,ti,ab  
 #8 'aged'/exp/mj  
 #9 #7 OR #8  
 #10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti  
 #11 #6 AND #9 AND #10  
 #12 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim  
 #13 #11 AND #12

**Records: 1053**

**selezionati 13 records**

**Q42: Dovrebbe un approccio perioperatorio con schema FLOT o combinazione a.2 farmaci vs chirurgia previa valutazione geriatrica essere utile per pazienti elderly (> 75 anni), affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operabile?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

((("Stomach Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach neoplasm"[Title/Abstract] OR "gastric neoplasms"[Title/Abstract] OR "gastric neoplasm"[Title/Abstract] OR "cancer of stomach"[Title/Abstract] OR "stomach cancers"[Title/Abstract] OR "gastric cancer"[Title/Abstract] OR "gastric cancers"[Title/Abstract] OR "stomach cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the stomach"[Title/Abstract] OR ("Esophagogastric Junction"[Title/Abstract] OR "Esophagogastric Junction"[Title/Abstract] OR "gastro-oesophageal junction"[Title/Abstract] OR "Siewert"[Title/Abstract] OR "Esophagogastric Junction"[MeSH Terms]))) AND (((("Drug Therapy"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR ("neoadjuvant chemoradiotherapy" [Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract] OR "chemoradiation therapy"[Title/Abstract])) AND (Perioperative[Title/Abstract] OR preoperative[Title/Abstract])) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*" [Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*" [Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text

Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title])))))))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))

**Records: 253**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 ('stomach cancer'/exp/mj OR 'gastroesophageal junction'/exp/mj) OR 'adenocarcinoma of the esophagogastric junction' OR 'esophagogastric junction' OR 'siewert type i and ii' OR 'gastro-oesophageal junction' OR 'siewert type' OR 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab  
#2 ('chemotherapy'/exp/mj) OR 'chemotherapy':ti,ab  
#3 ('adjuvant chemoradiotherapy'/exp/mj) OR 'chemoradiotherap\*' OR 'adjuvant radiochemotherapy' AND perioperative OR preoperative:ti,ab  
#4 #2 OR #3  
#5 #1 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([aged]/lim OR [very elderly]/lim)

**Records: 66**

Selezionati: 2

**Q50: Nei pazienti con cancro gastrico e della giunzione gastroesofagea è indicato effettuare uno screening nutrizionale prima di ogni intervento?**

**Q51: Nel paziente candidato a gastresezione è indicata la NE (nutrizione enterale) perioperatoria?**

**Q52: La nutrizione può essere proseguita a domicilio?**

**Q53: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato candidati a chemioterapia neoadiuvante o adiuvante è indicato il counseling nutrizionale per ottimizzare l'assunzione calorico/proteica e limitare il calo ponderale?**

**Q54: Nei pazienti con carcinoma gastrico avanzato candidati a chemioterapia che assumono meno del 60% del fabbisogno calorico/proteico con la sola alimentazione orale per periodi superiori a due settimane è indicata la NAD (nutrizione artificiale domiciliare)?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract])))) OR (('Esophageal Neoplasms"[Mesh]) OR ('gastroesophageal adenocarcinoma'[Title/Abstract] OR 'gastroesophageal cancer'[Title/Abstract] OR 'gastro-oesophageal junction adenocarcinoma'[Title/Abstract] OR 'esophageal[Title/Abstract] OR junctional cancer'[Title/Abstract])) AND (((("Enteral Nutrition"[Mesh]) OR "Parenteral Nutrition"[Mesh])) OR (((("Nutritional Status"[Mesh]) OR "Nutrition Assessment"[Mesh]))



OR "Eating"[Mesh])) OR (Feeding[Title/Abstract] OR Eating[Title/Abstract] OR Swallowing[Title/Abstract] OR 'Nutritional Status'[Title/Abstract] OR 'nutritional screening'[Title/Abstract] OR 'nutrition support'[Title/Abstract] OR 'Nutrition Assessments'[Title/Abstract] OR 'Nutritional Assessment'[Title/Abstract] OR 'Nutritional Assessments'[Title/Abstract] OR 'Nutrition Indexes'[Title/Abstract] OR 'Nutrition Indices'[Title/Abstract] OR 'Nutritional Index'[Title/Abstract] OR 'Nutritional Indices'[Title/Abstract] OR 'Nutrition Index'[Title/Abstract] OR prognostic nutritional index (PNI) '[Title/Abstract] OR 'Prognostic Nutritional Index'[Title/Abstract] OR 'Prognostic Nutritional Indices'[Title/Abstract] OR 'Mini Nutritional Assessment'[Title/Abstract] OR 'Mini Nutritional Assessments'[Title/Abstract] OR 'Mini Nutrition Assessment'[Title/Abstract] OR 'Mini Nutrition Assessments'[Title/Abstract] OR 'Food Intake'[Title/Abstract] OR Ingestion[Title/Abstract] OR 'Parenteral Feeding'[Title/Abstract] OR 'Parenteral Feedings'[Title/Abstract] OR 'Intravenous Feeding'[Title/Abstract] OR 'Intravenous Feedings'[Title/Abstract] OR 'Enteral Feeding'[Title/Abstract] OR 'Force Feeding'[Title/Abstract] OR 'Force Feedings'[Title/Abstract] OR 'Tube Feeding'[Title/Abstract] OR 'Gastric Feeding Tubes'[Title/Abstract] OR 'Gastric Feeding Tube'[Title/Abstract])))) OR (((malnutrition OR nutrition OR nutri\*)) AND chemotherapy)) OR (home enteral nutrition OR oral nutritional interventions OR oral nutrition OR eat\* OR swallow\* OR feed\*)) OR (('Enteral Feeding'[Title/Abstract] OR 'Force Feeding'[Title/Abstract] OR 'Force Feedings'[Title/Abstract] OR 'Tube Feeding'[Title/Abstract] OR 'Gastric Feeding Tubes'[Title/Abstract] OR gastric feeding tube))))))

**Records: 3786**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach cancer'/exp/mj

#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'gastroesophageal adenocarcinoma' OR 'gastroesophageal cancer' OR 'gastro-oesophageal junction adenocarcinoma' OR 'esophageal or junctional cancer':ti,ab

#5 'esophagus tumor'/exp/mj

#6 #4 OR #5

#7 #3 OR #6

#8 'enteric feeding'/exp/mj OR 'parenteral nutrition'/exp/mj OR 'nutritional status'/exp/mj OR 'nutritional assessment'/exp/mj OR 'eating'/exp/mj

#9 feeding OR eating OR swallowing OR 'nutritional status' OR 'nutritional screening' OR 'nutrition support' OR 'nutrition assessments' OR 'nutritional assessment' OR 'nutritional assessments' OR 'nutrition indexes' OR 'nutrition indices' OR 'nutritional index' OR 'nutritional indices' OR 'nutrition index' OR 'prognostic nutritional index (pni)' OR 'prognostic nutritional index' OR 'prognostic nutritional indices' OR 'mini nutritional assessment' OR 'mini nutritional assessments' OR 'mini nutrition assessment' OR 'mini nutrition assessments' OR 'food intake' OR ingestion OR 'parenteral feeding' OR 'parenteral feedings' OR 'intravenous feeding' OR 'intravenous feedings' OR 'gastric feeding tube' OR 'home enteral nutrition' OR 'oral nutritional interventions' OR 'oral nutrition' OR eat\* OR swallow\* OR feed\* OR 'enteral feeding' OR 'force feeding' OR 'force feedings' OR 'tube feeding' OR 'gastric feeding tubes' OR 'gastric feeding tube':ti,ab

#10 (malnutrition OR nutrition OR nutri\*) NEAR/5 chemotherapy

#11 #8 OR #9 OR #10

#12 #7 AND #11

#13 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim

#14 #12 AND #13

**Records: 1070**

**selezionati 12 records**

**Q55: Dovrebbe l'approccio multidisciplinare dell'iter diagnostico-terapeutico vs la gestione da parte del singolo specialista essere utilizzato per soggetti con nuova diagnosi di neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2020)**

((((((((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ('Stomach Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Gastric Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Stomach'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancers'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancers'[Title/Abstract] OR 'Stomach Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Stomach'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer, Familial Diffuse'[Title/Abstract]))) OR ("Esophageal Neoplasms"[Mesh]) OR ('Esophageal Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Esophagus Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Esophagus Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Esophagus'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Esophagus'[Title/Abstract] OR 'Esophagus Cancer'[Title/Abstract] OR 'Esophagus Cancers'[Title/Abstract] OR 'Esophageal Cancer'[Title/Abstract] OR 'Esophageal Cancers'[Title/Abstract]))) OR ('Oesophageal[Title/Abstract] OR gastric cancer'[Title/Abstract] OR 'Oesophageal cancer'[Title/Abstract] OR 'gastric cancer'[Title/Abstract] OR 'Gastric Cancer Treatment'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Decision Making"[Mesh]) OR "Clinical Decision-Making"[Mesh] OR "Patient Care Planning"[Mesh] OR "Patient Care Team"[Mesh])) OR ('Clinical Decision Making'[Title/Abstract] OR 'Decision-Making, Clinical'[Title/Abstract] OR 'Medical Decision-Making'[Title/Abstract] OR 'Decision-Making, Medical'[Title/Abstract] OR 'Medical Decision Making'[Title/Abstract] OR 'Nursing Care Plans'[Title/Abstract] OR 'Nursing Care Plan'[Title/Abstract] OR 'Goals of Care'[Title/Abstract] OR 'Care Goal'[Title/Abstract] OR 'Care Goals'[Title/Abstract] OR 'Patient Care Teams'[Title/Abstract] OR 'Medical Care Team'[Title/Abstract] OR 'Medical Care Teams'[Title/Abstract] OR 'Interdisciplinary Health Team'[Title/Abstract] OR 'Interdisciplinary Health Teams'[Title/Abstract] OR 'Healthcare Team'[Title/Abstract] OR 'Healthcare Teams'[Title/Abstract] OR 'Health Care Team'[Title/Abstract] OR 'Health Care Teams'[Title/Abstract]))) OR ('Multidisciplinary Teams'[Title/Abstract] OR 'cancer care'[Title/Abstract] OR 'Multidisciplinary management'[Title/Abstract] OR 'Multidisciplinary Approach'[Title/Abstract] OR 'Multidisciplinary Care'[Title/Abstract] OR multidisciplinary[Title/Abstract] OR 'clinical decision making'[Title/Abstract] OR 'care for patients'[Title/Abstract] OR 'multidisciplinary team'[Title/Abstract] OR 'multidisciplinary program'[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

**Records: 1040**

**Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2020)**

#1 'stomach tumor'/exp/mj OR 'esophagus tumor'/exp/mj  
#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse' OR 'esophageal neoplasm' OR 'esophagus neoplasm' OR 'esophagus neoplasms' OR 'cancer of esophagus' OR 'cancer of the esophagus' OR 'esophagus cancer' OR 'esophagus cancers' OR 'esophageal cancer' OR 'esophageal cancers':ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'clinical decision making'/exp/mj  
#5 'multidisciplinary team'/exp/mj

#6 'oesophageal and gastric cancer' OR 'oesophageal cancer' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancer treatment':ti,ab  
#7 #3 OR #6  
#8 'multidisciplinary teams' OR 'cancer care' OR 'multidisciplinary management' OR 'multidisciplinary approach' OR 'multidisciplinary care' OR 'multidisciplinary OR 'clinical decision making' OR 'care for patients' OR 'multidisciplinary team' OR 'multidisciplinary program':ti,ab  
#9 #4 OR #5 OR #8  
#10 #7 AND #9  
#11 #7 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)  
#12 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti  
#13 #10 AND #12

**Records: 668**

**Selezionati: 9 records**

**Q56: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a marzo 2017)**

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((("late stage cancer"[Title/Abstract]) OR "stage iv"[Title/Abstract]) OR "advanced cancer"[Title/Abstract]) OR "metastatic cancer"[Title/Abstract])))]))) AND (((((((("early integrated palliative care"[Title/Abstract]) OR "early palliative care"[Title/Abstract]) OR "simultaneous care"[Title/Abstract]) OR "concurrent palliative care"[Title/Abstract]) OR "standard oncology care"[Title/Abstract])))

**Records: 150**

**Embase (Embase.com) (1974 a marzo 2017)**

#1 'neoplasm'/exp  
#2 'late stage' NEAR/2 cancer  
#3 'late stage cancer'  
#4 'stage iv' NEAR/2 'cancer'  
#5 'stage iv'  
#6 'stage iv':ti,ab  
#7 'advanced cancer':ti,ab  
#8 'metastatic cancer':ti,ab  
#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8  
#10 'early integrated' NEXT/4 'palliative care'  
#11 'early' NEXT/4 'palliative care'  
#12 'early palliative care':ti,ab  
#13 'simultaneous care':ti,ab  
#14 'concurrent palliative care':ti,ab  
#15 'standard oncology care':ti,ab  
#16 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15  
#17 #9 AND #16

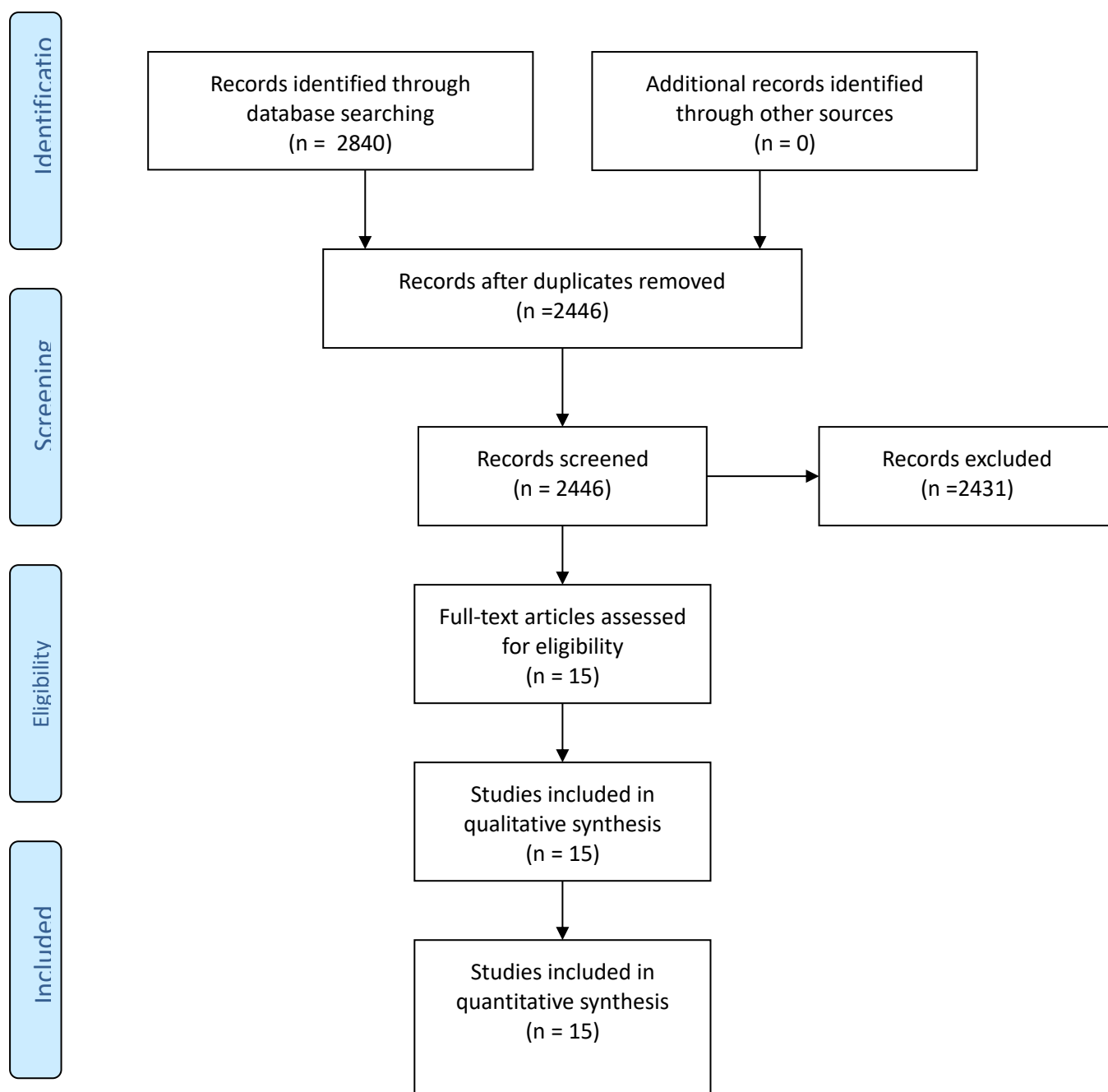
**Records: 590**

**Selezionati: 7**



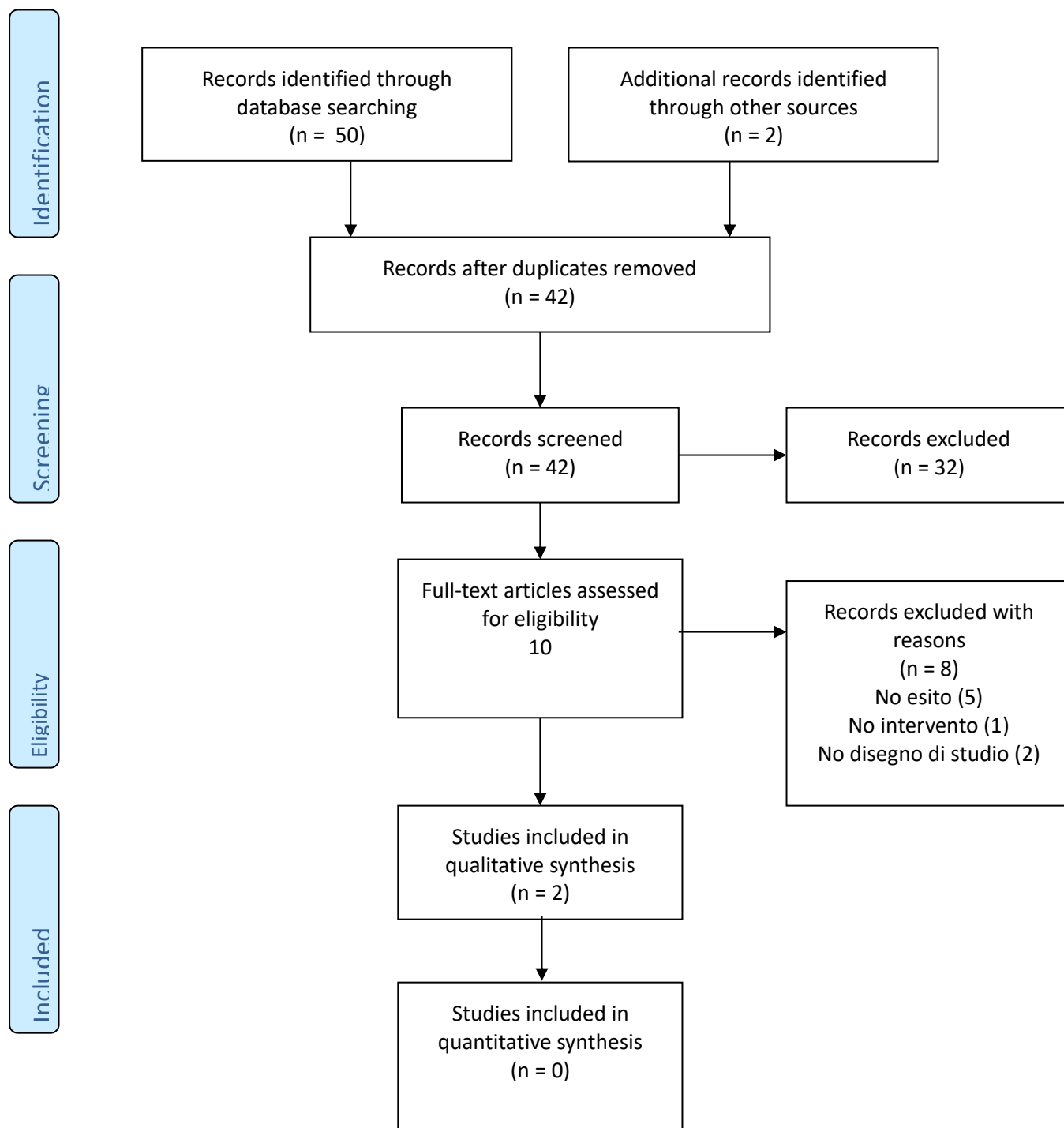


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 Nei pazienti con con infezione da *Helicobacter pylori* indifferentemente dal test utilizzato (esame istologico durante EGDS, test rapido ureasi, breath test o test fecale) dovrebbe essere eseguita l'eradicazione con terapia antibiotica del batterio vs non eradicazione?**



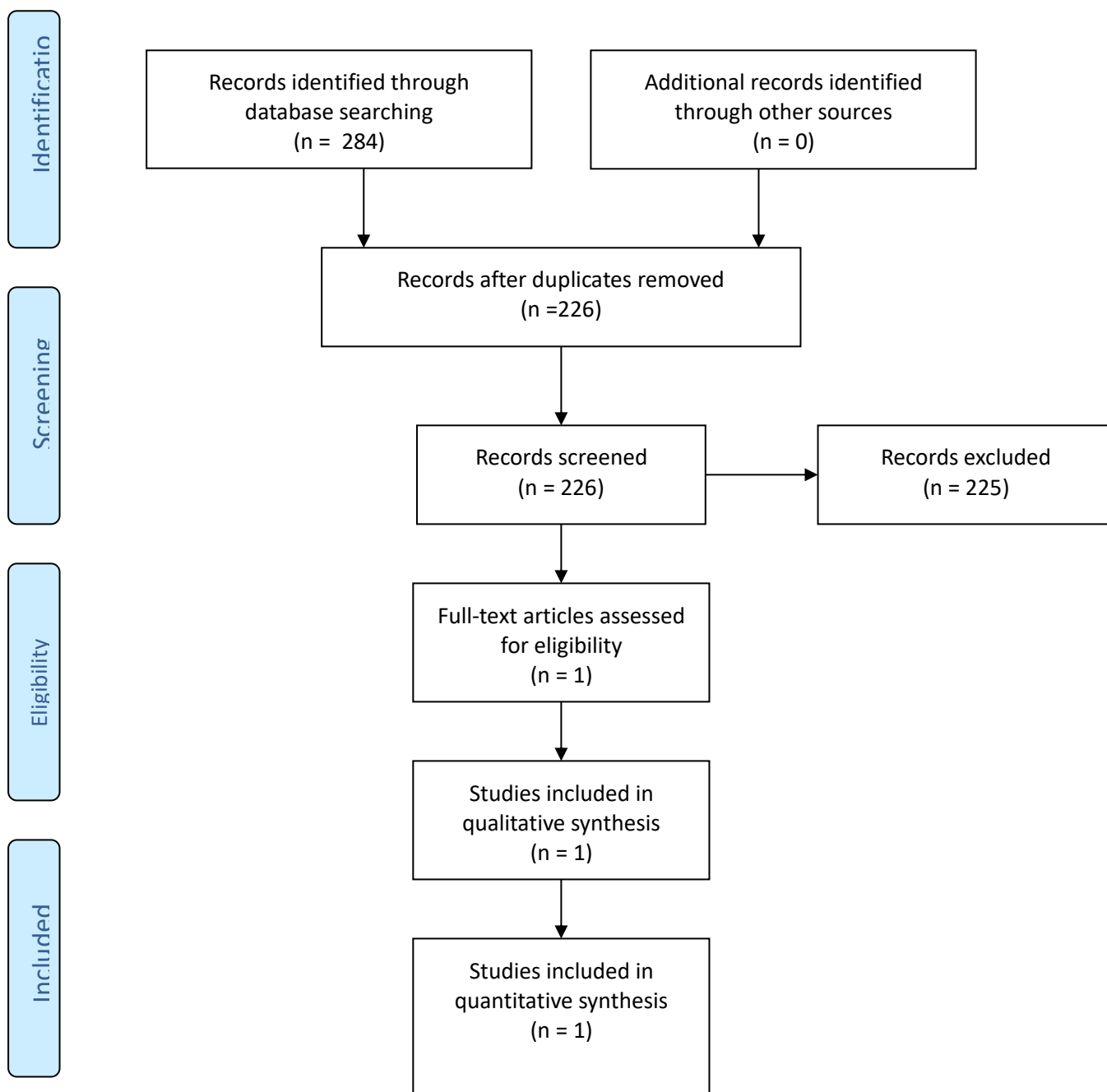


**PRISMA 2009 Flow Diagram Q2: Dovrebbe il consulto genetico vs non farlo essere utilizzato per pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di tipo diffuso, di età < 50 anni o con storia familiare sospetta?**



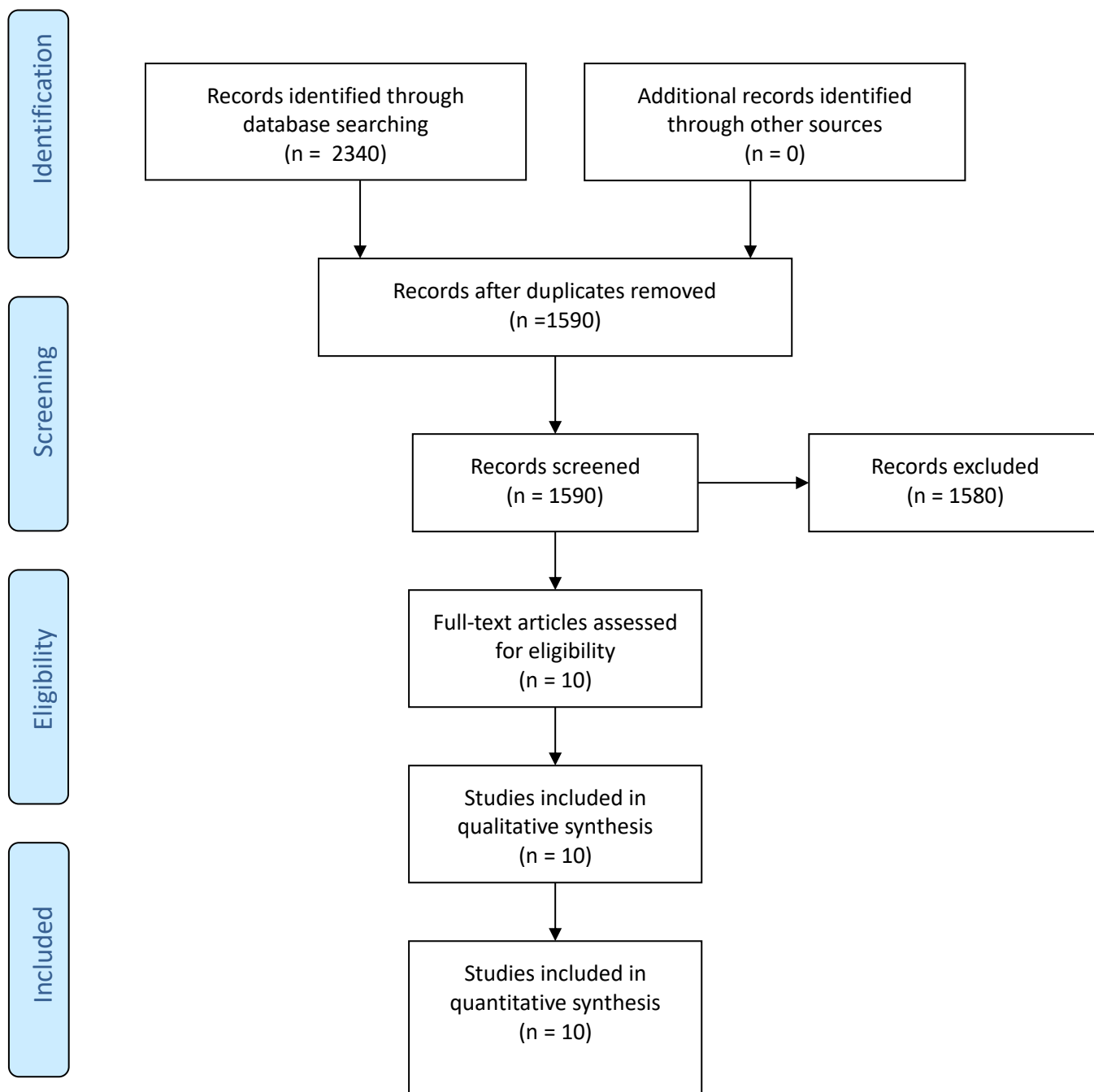


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 L'Ecografia Endoscopica (Endoscopic ultrasound, EUS) deve essere considerata una procedura diagnostica necessaria nella stadiazione del cancro gastrico?**



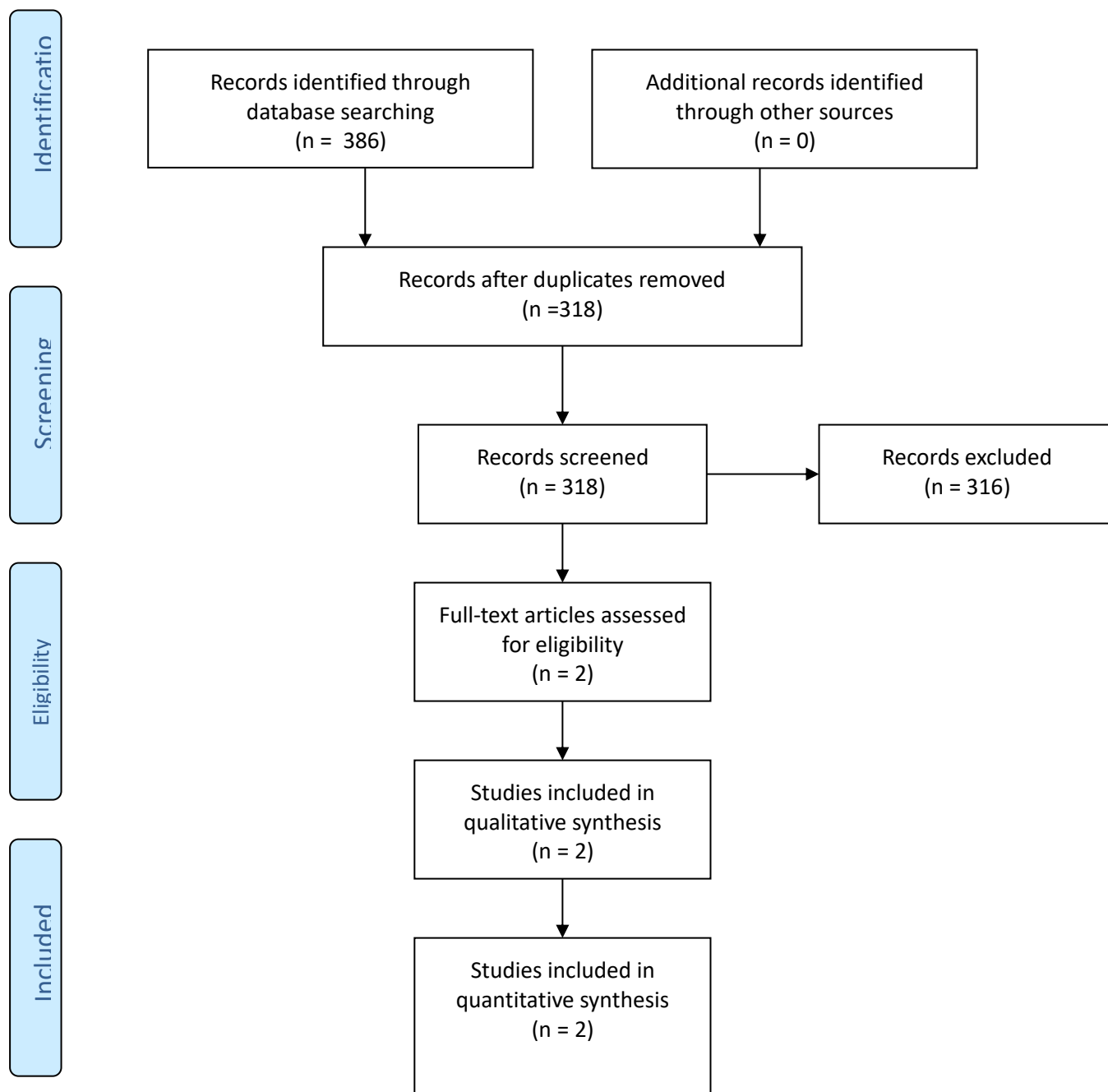


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4 Nei pazienti con EGC T1a ben differenziato, di diametro non superiore ai 2 cm, senza invasione linfatica o vascolare e in assenza di ulcera intra-lesionale, la resezione endoscopica (resezione endoscopica mucosale, EMR, o dissezione endoscopica sub-mucosale, ESD) può essere presa in considerazione rispetto alla resezione chirurgica?**



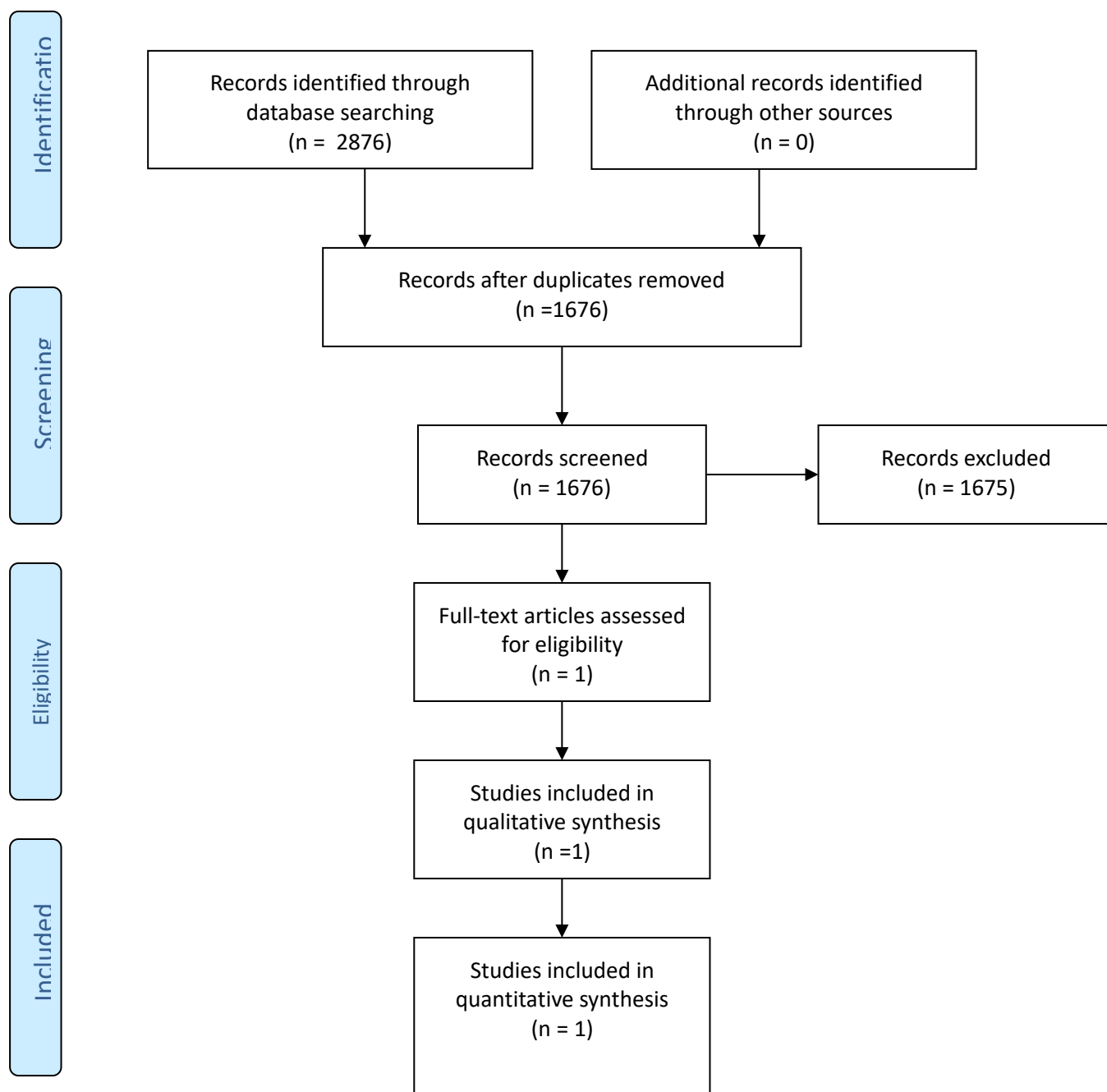


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 Nei pazienti sottoposti a gastrectomia totale per carcinoma gastrico la splenectomia di principio può essere evitata?



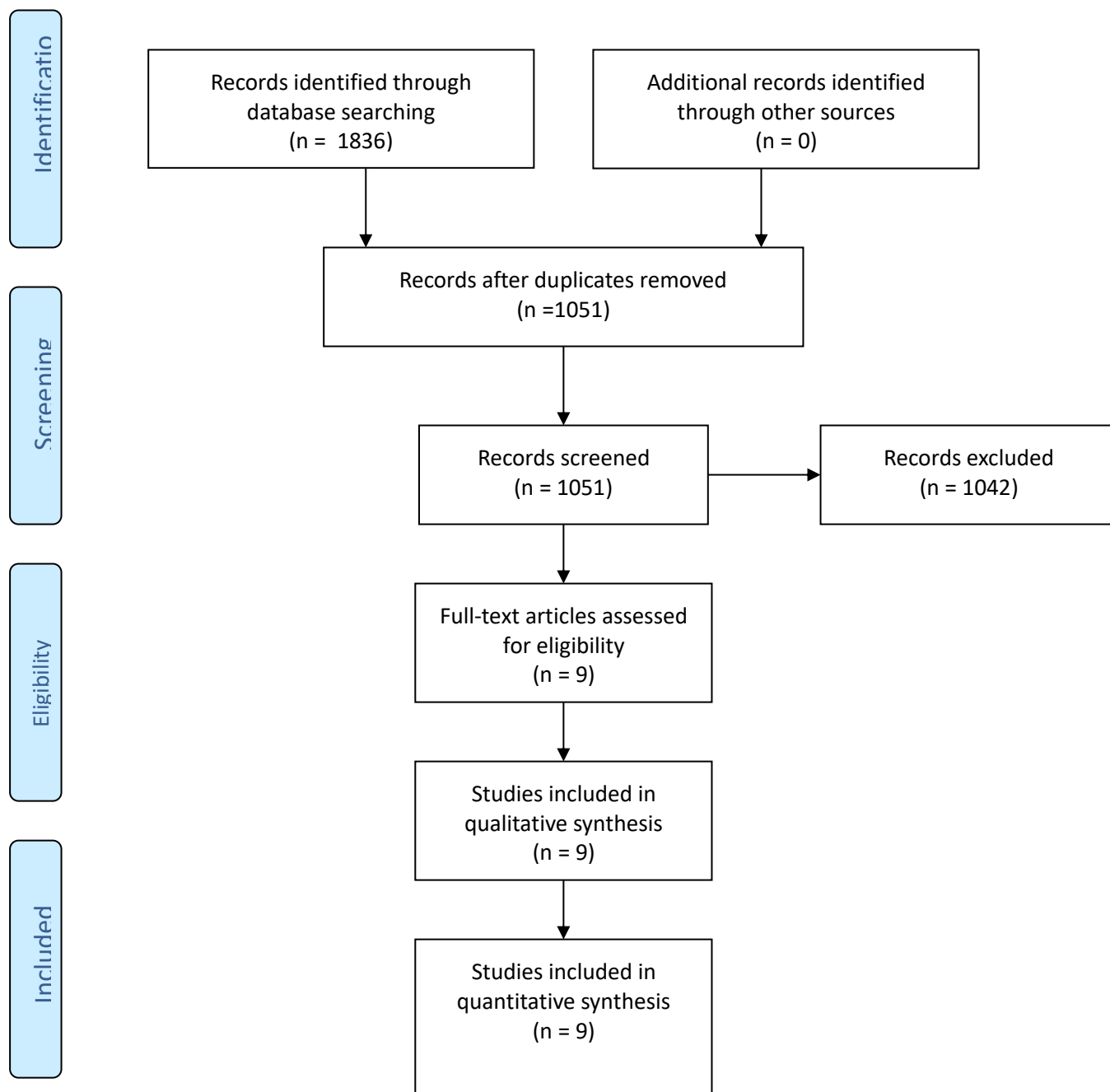


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6 Nei pazienti con cancro gastrico avanzato (T2-T4a) la linfadenectomia con asportazione di almeno 16 linfonodi è da considerare il trattamento chirurgico standard rispetto alla linfadenectomia più limitata (D1)?**



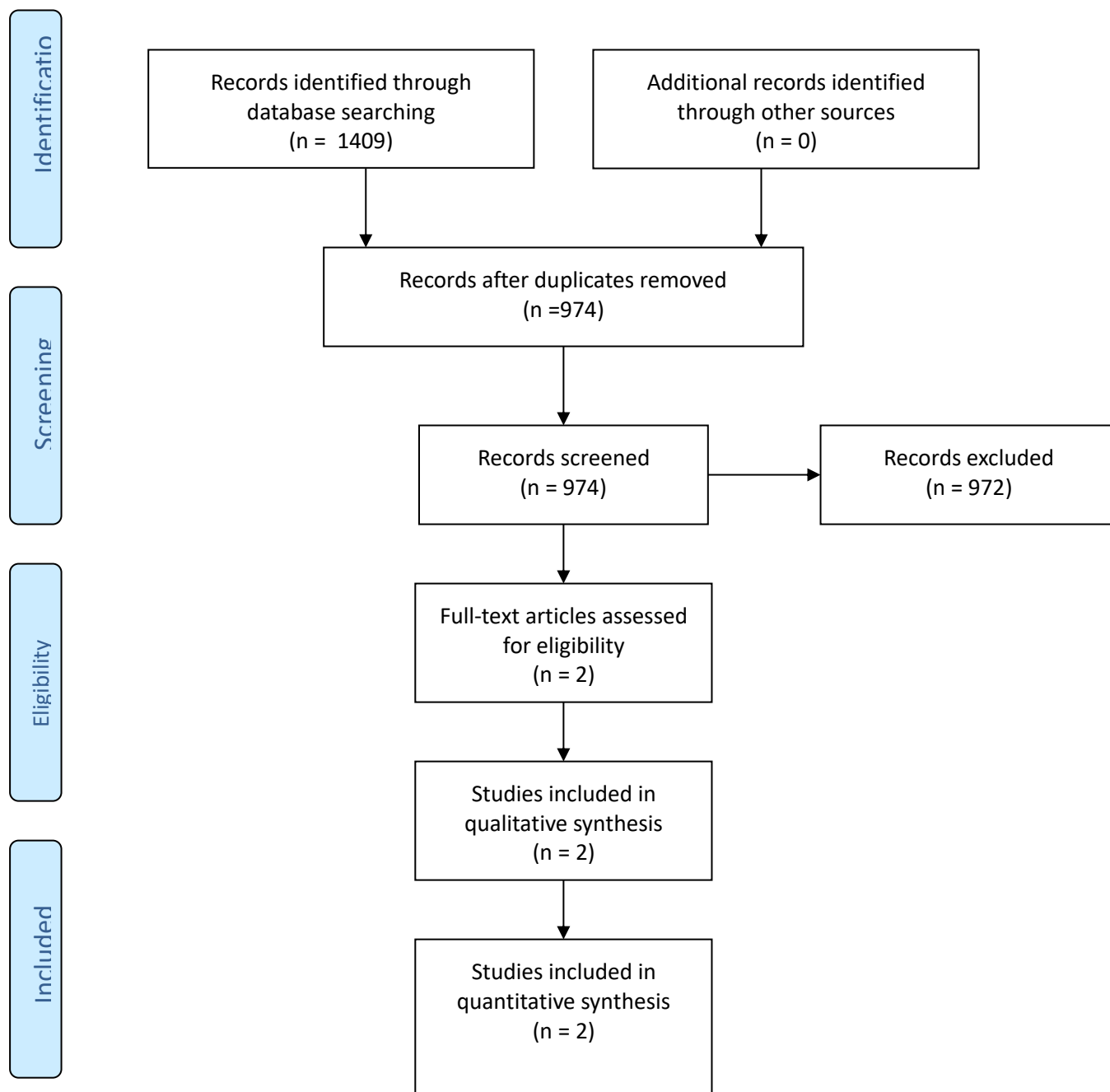


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7 La gastrectomia laparoscopica può essere sovrapponibile rispetto alla gastrectomia con tecnica aperta nel trattamento chirurgico dei pazienti con carcinoma gastrico?**





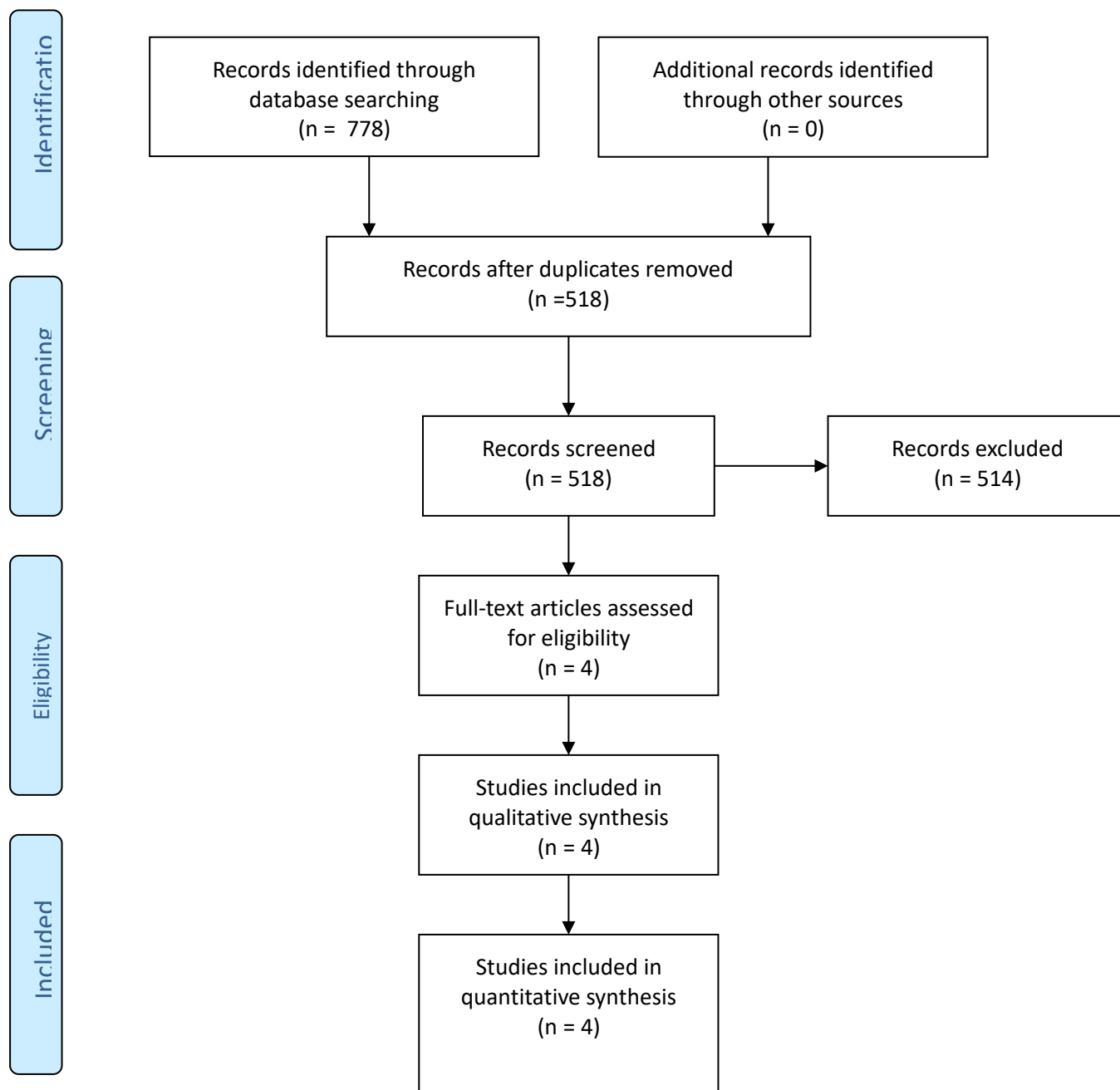
### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8 Nei tumori localmente avanzati (T4b) può essere indicato un trattamento neo-adiuvante rispetto alla sola chirurgia?





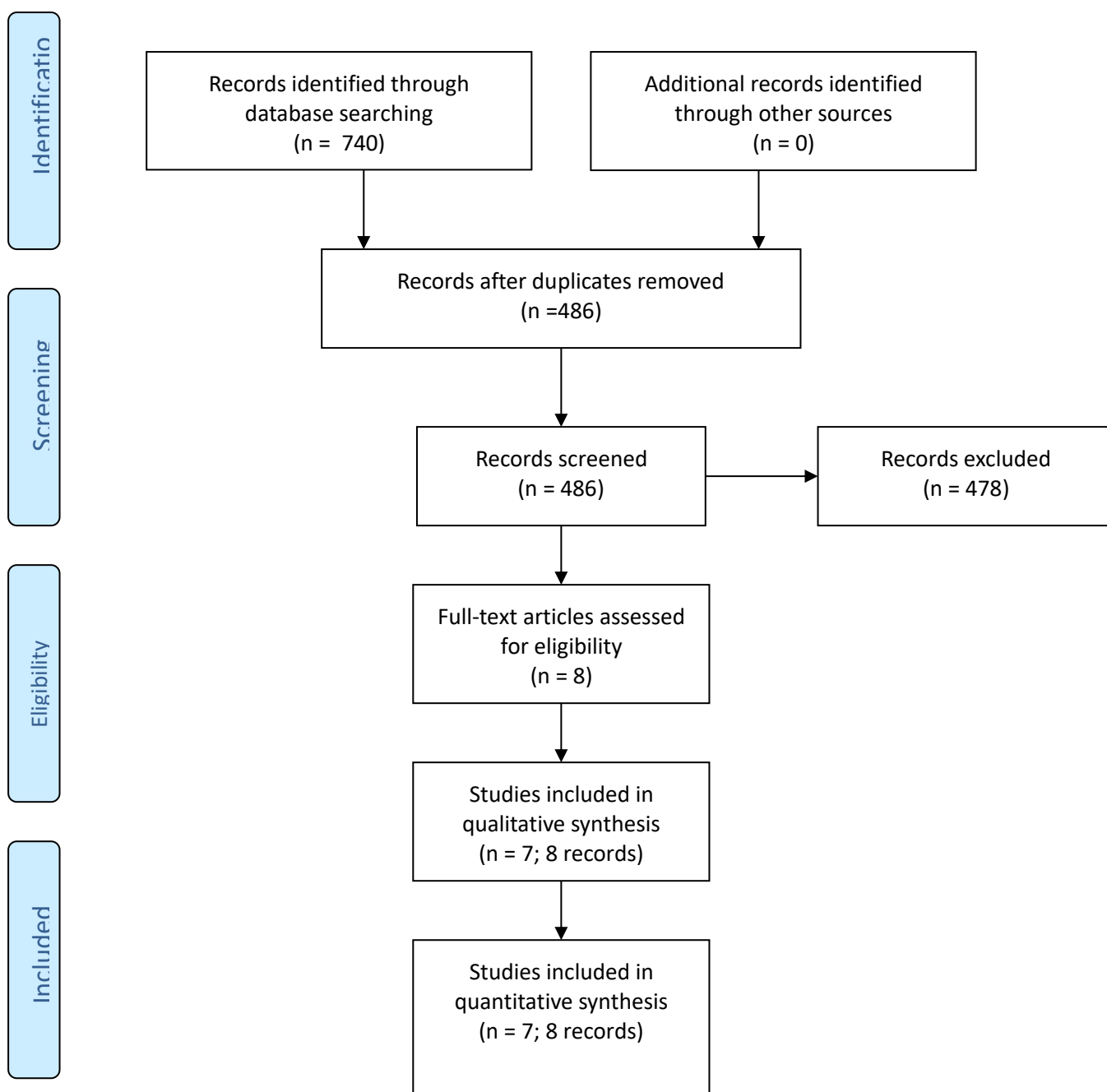


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9 & Q10



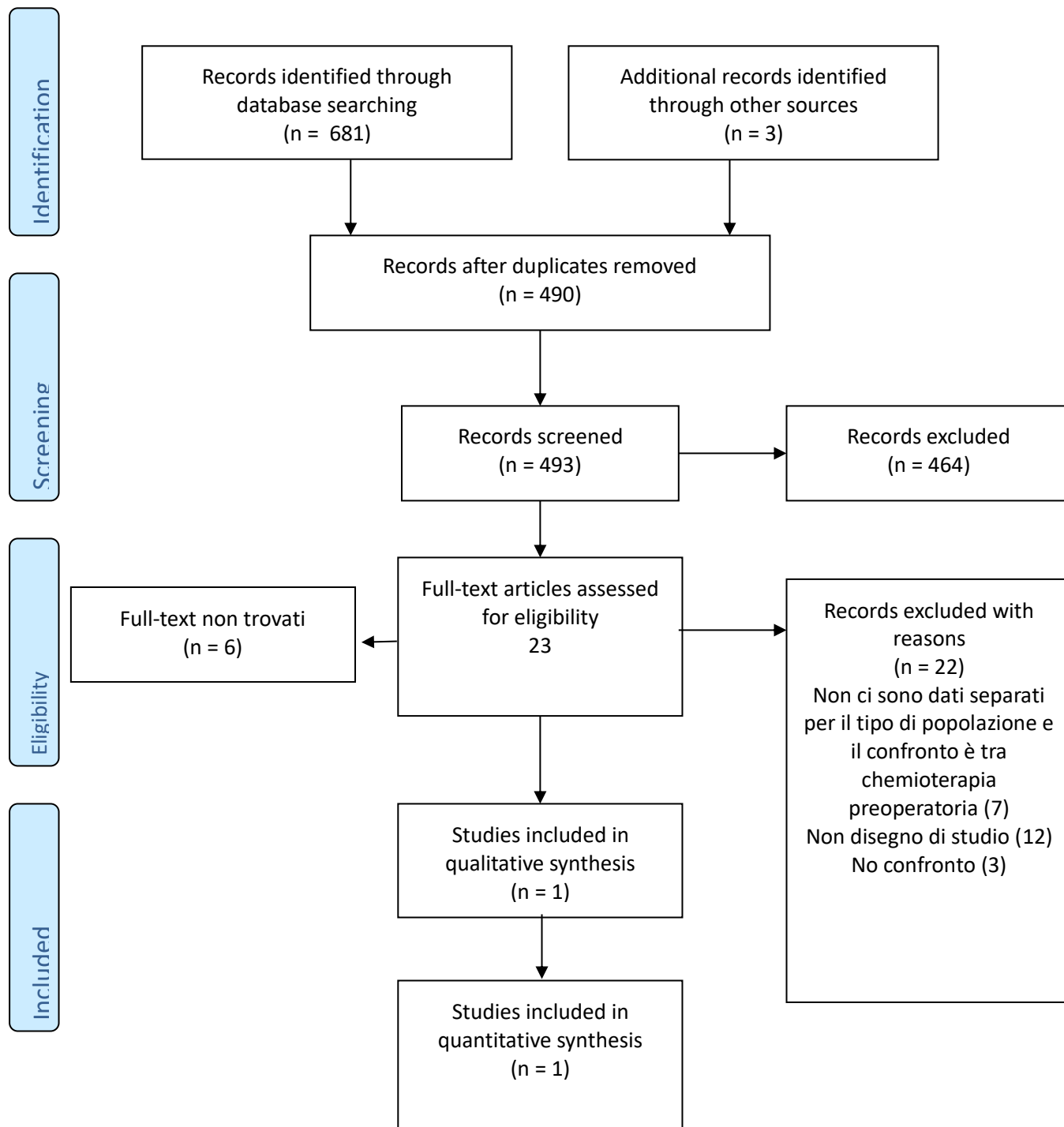


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11 Nei carcinomi di tipo II secondo Siewert è raccomandabile la gastrectomia totale trans-iatatale con asportazione dei linfonodi del mediastino inferiore e linfadenctomia D2 addominale come intervento chirurgico di elezione?**



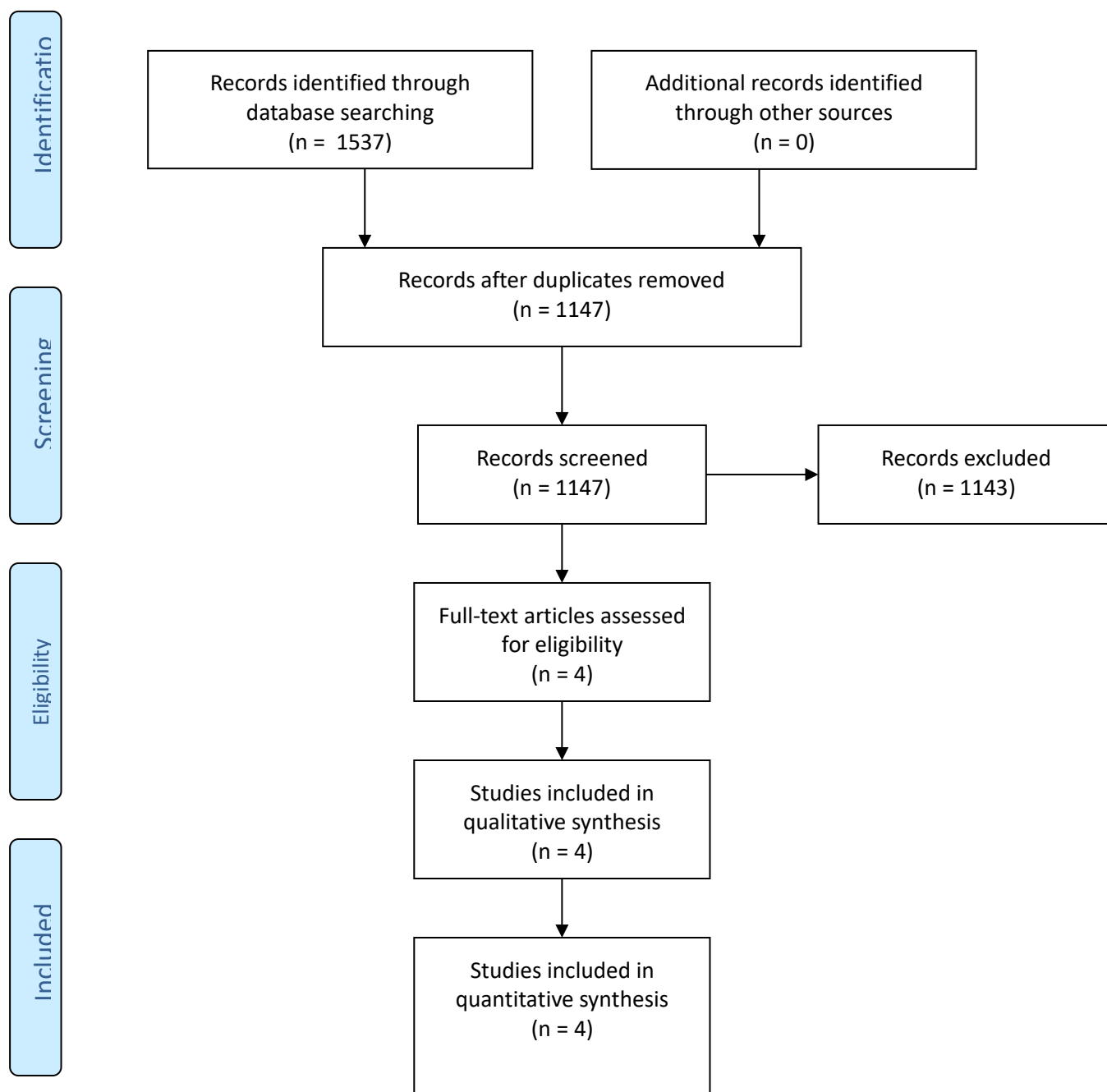


**PRISMA 2009 Flow Diagram :Q12-13**



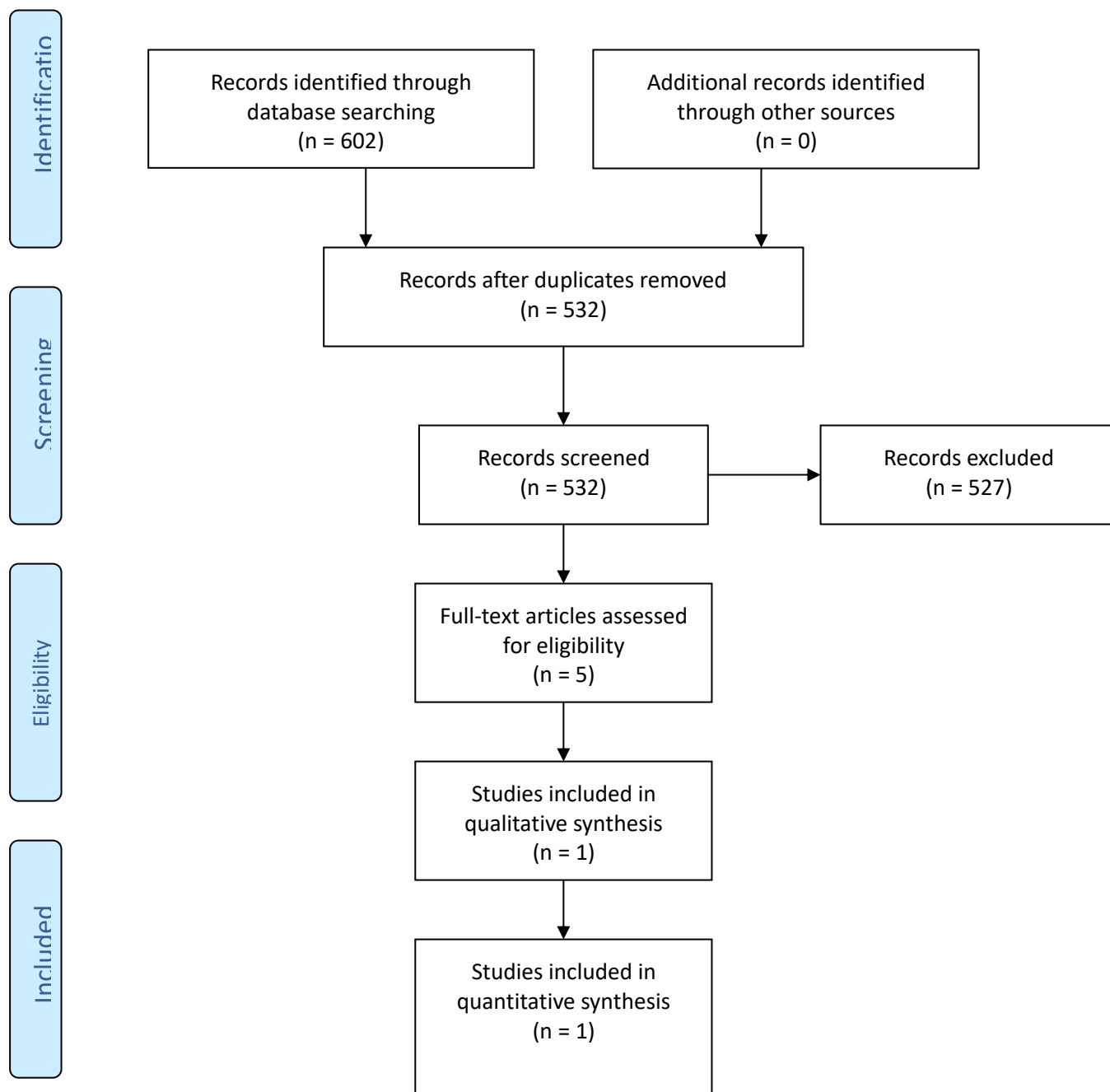


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14. Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico con evidenza di interessamento linfonodale o cT3, resecabile, è raccomandabile la chemioterapia peri-operatoria rispetto alla sola chirurgia?**



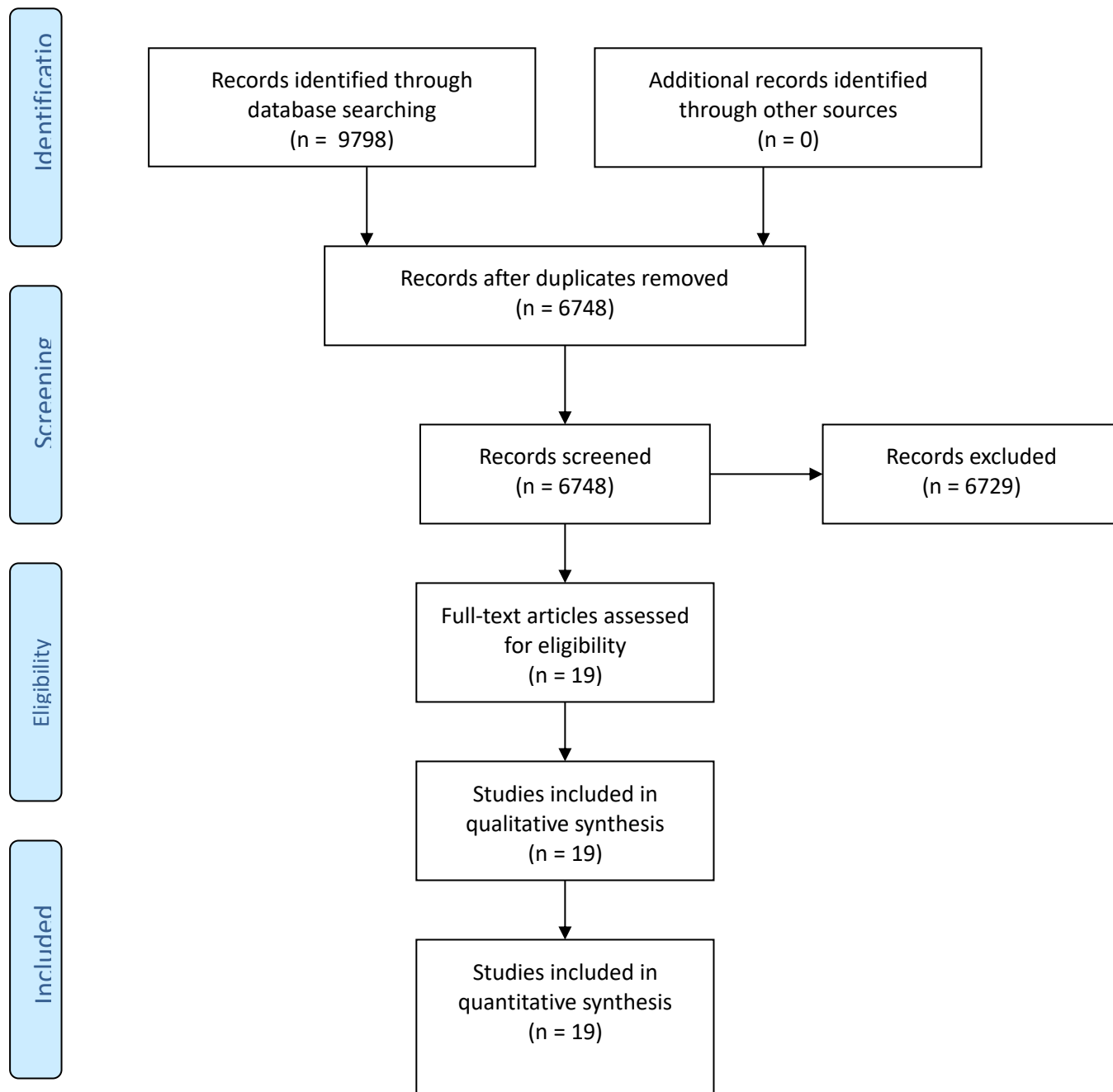


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15 Nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico perioperatorio, dovrebbe essere utilizzato un regime contenente docetaxel vs un regime non taxane-based?**



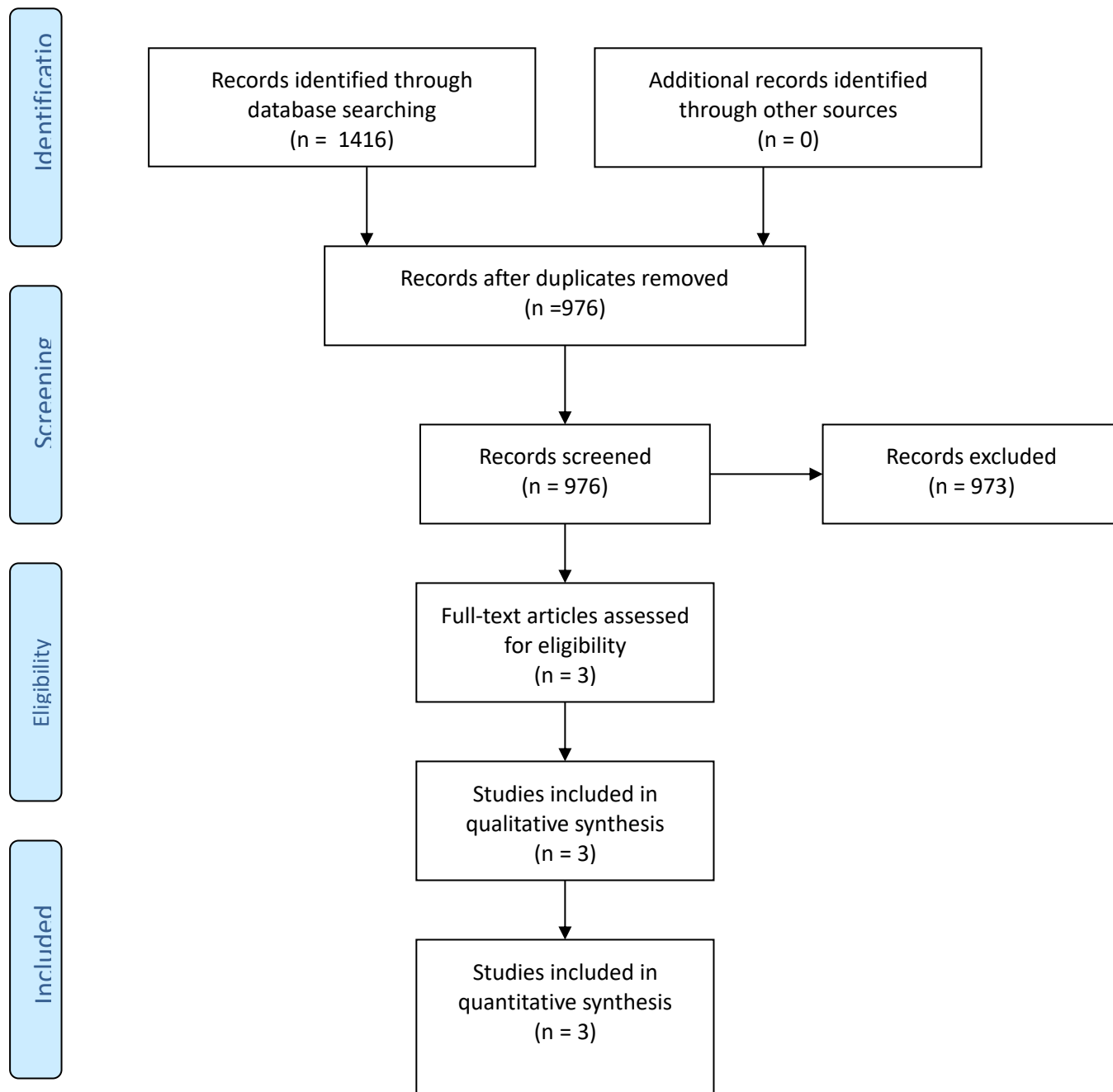


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16-Q22



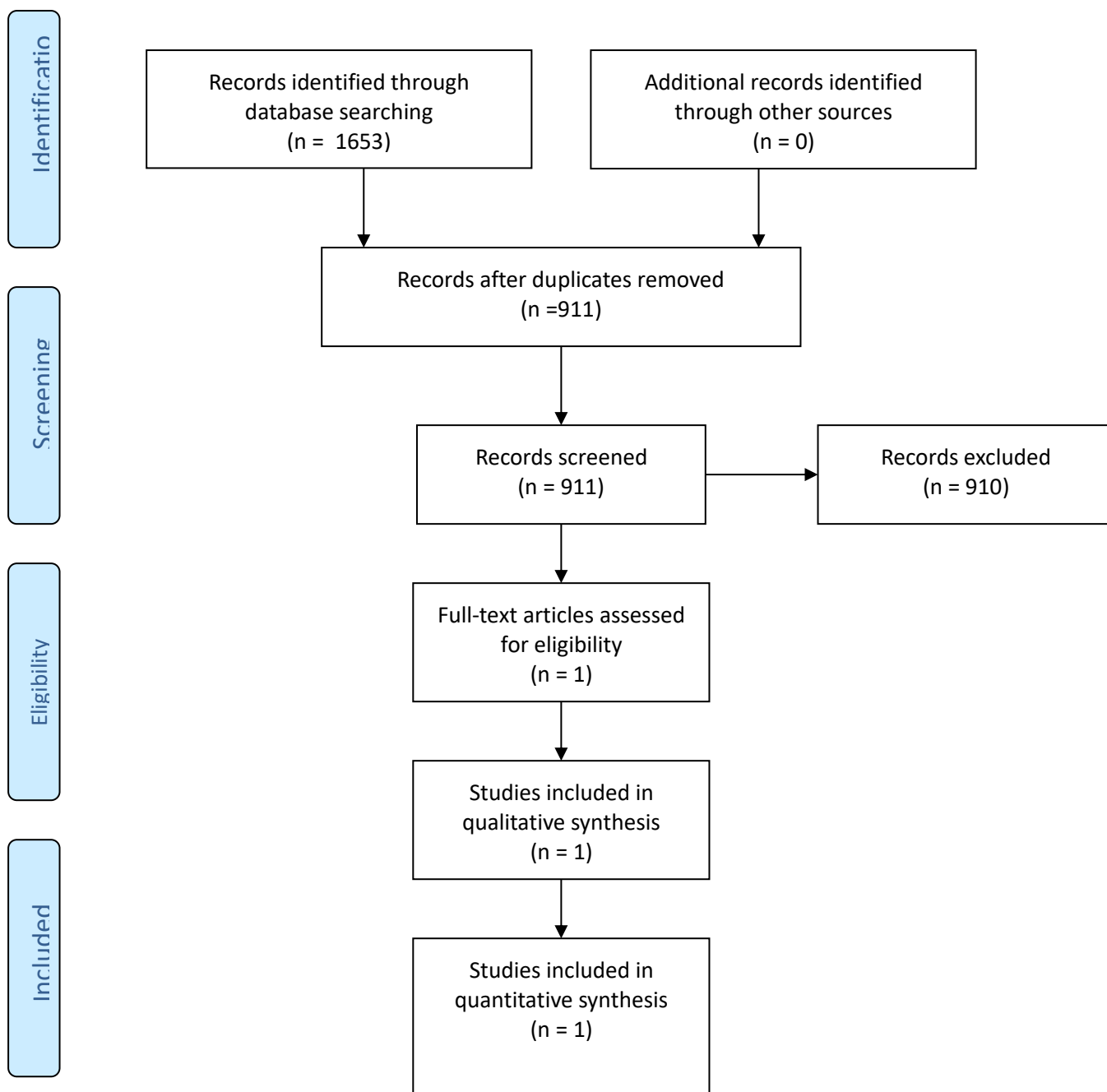


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23-25; 27**





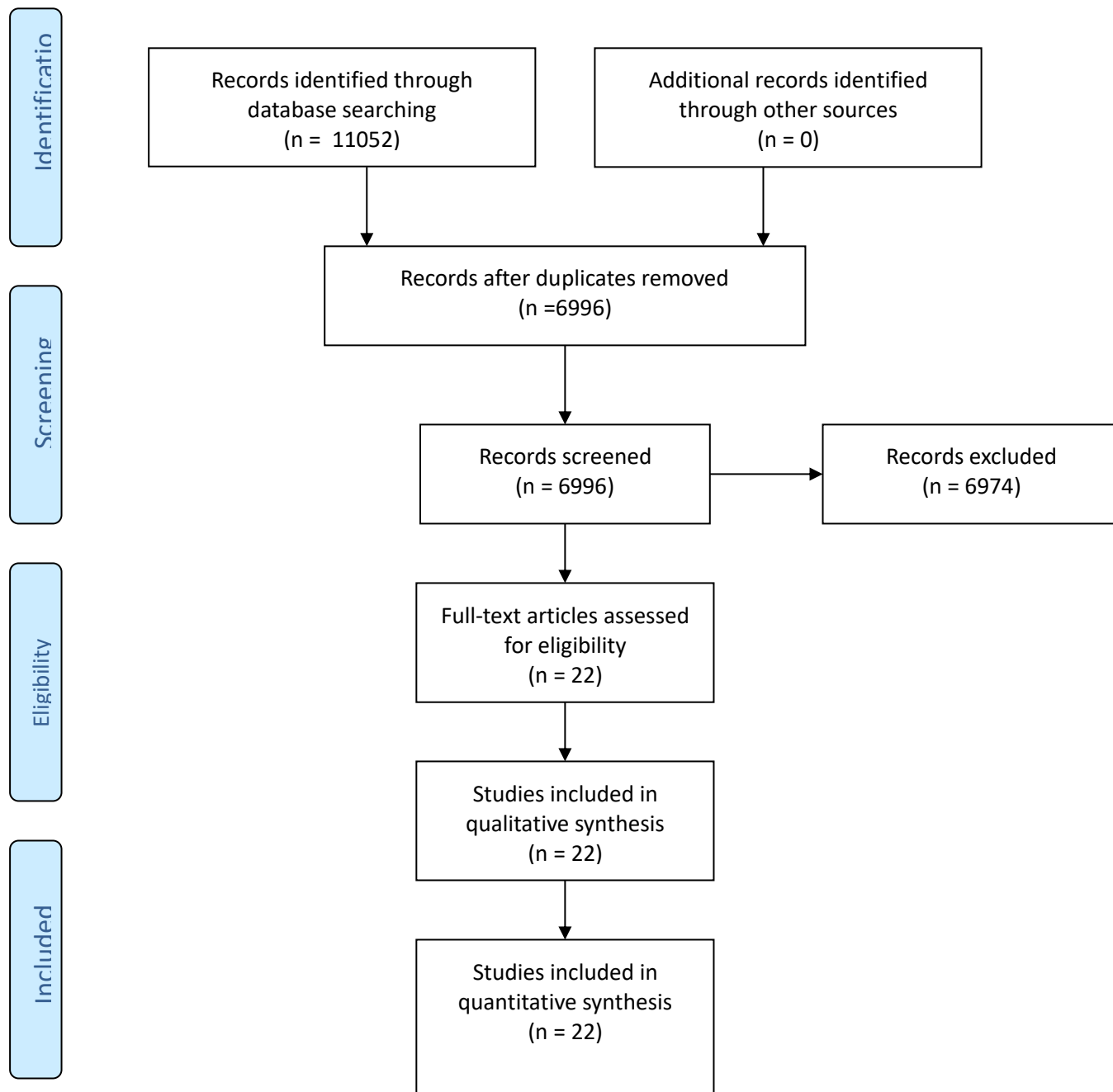
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26 Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico l'esecuzione di una TC toraco-addominale (o di una PET) è raccomandato nel caso di sospetto clinico di recidiva?**





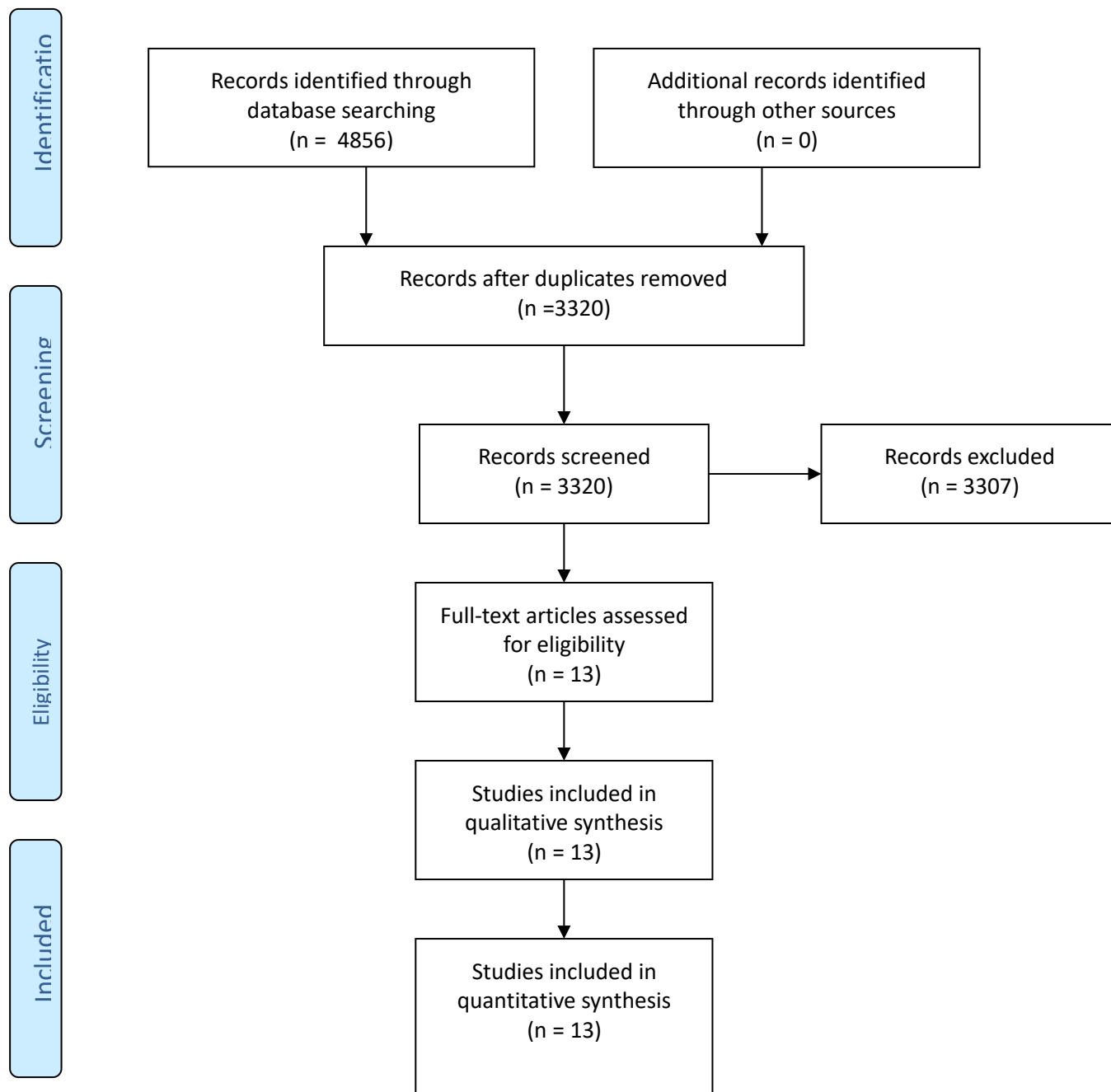


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28-40



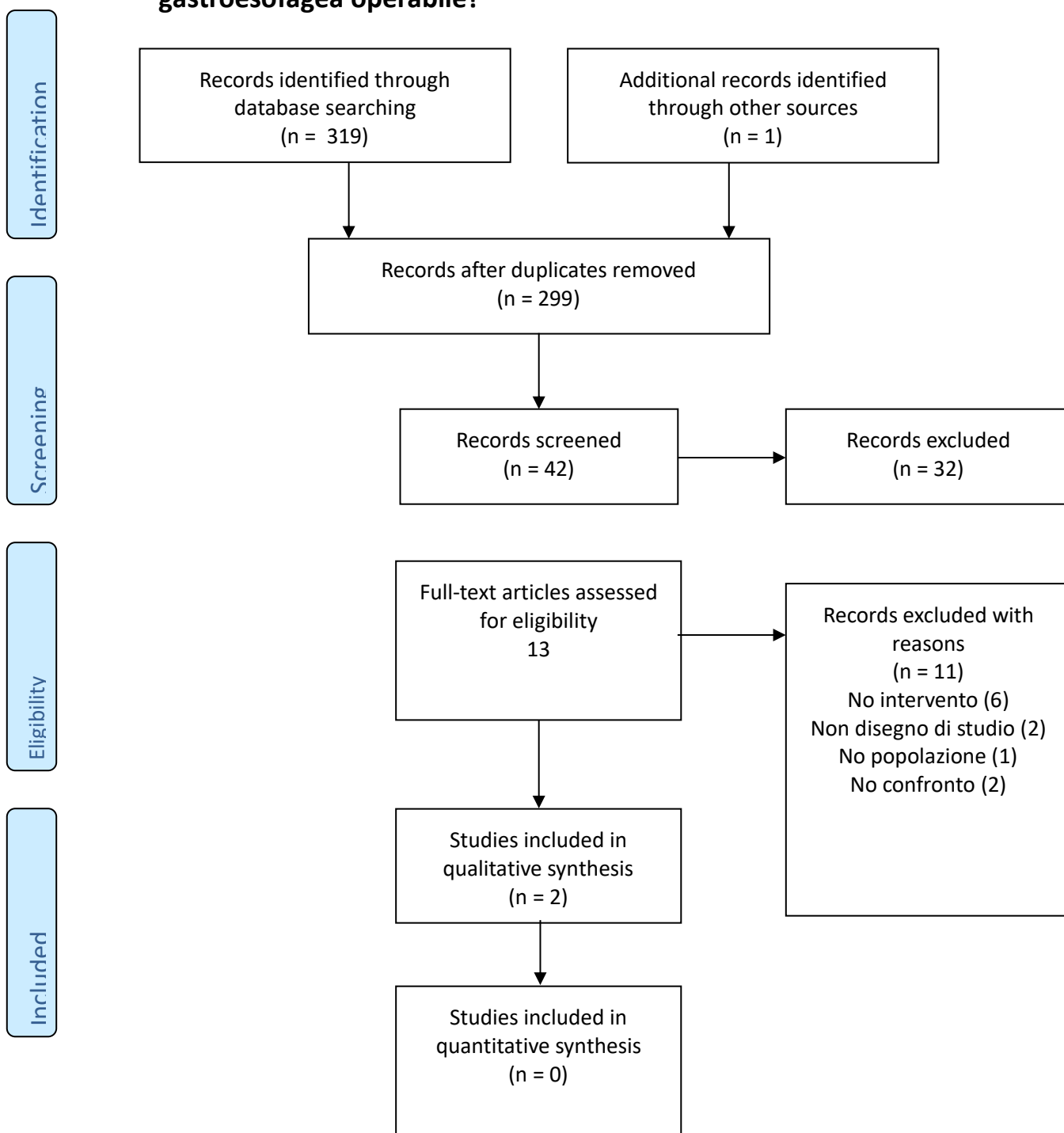


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q41; 43-49**



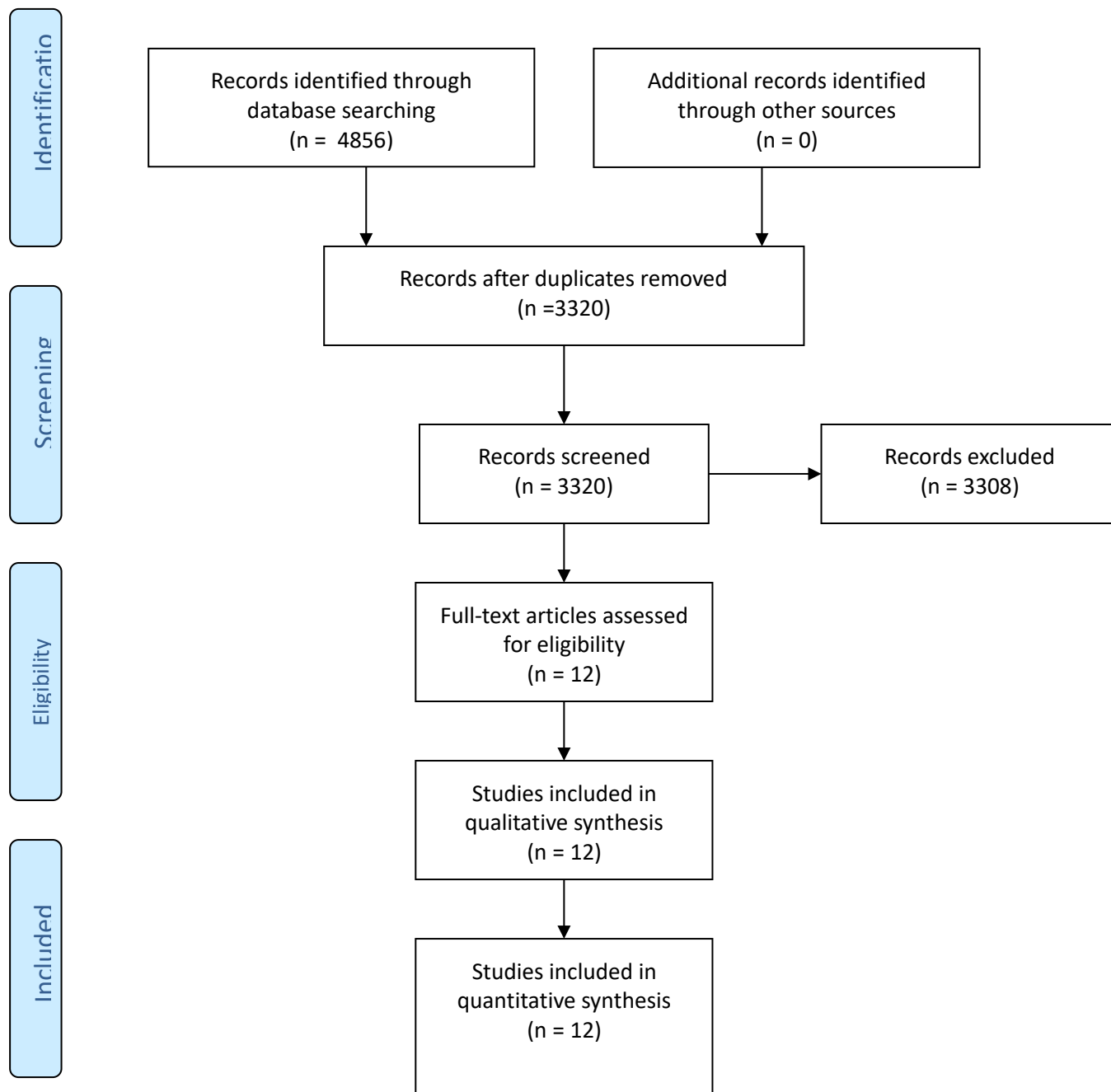


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q42 Dovrebbe un approccio perioperatorio con schema FLOT o combinazione a 2 farmaci vs chirurgia previa valutazione geriatrica essere utile per pazienti elderly (>75 anni), affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea operabile?**



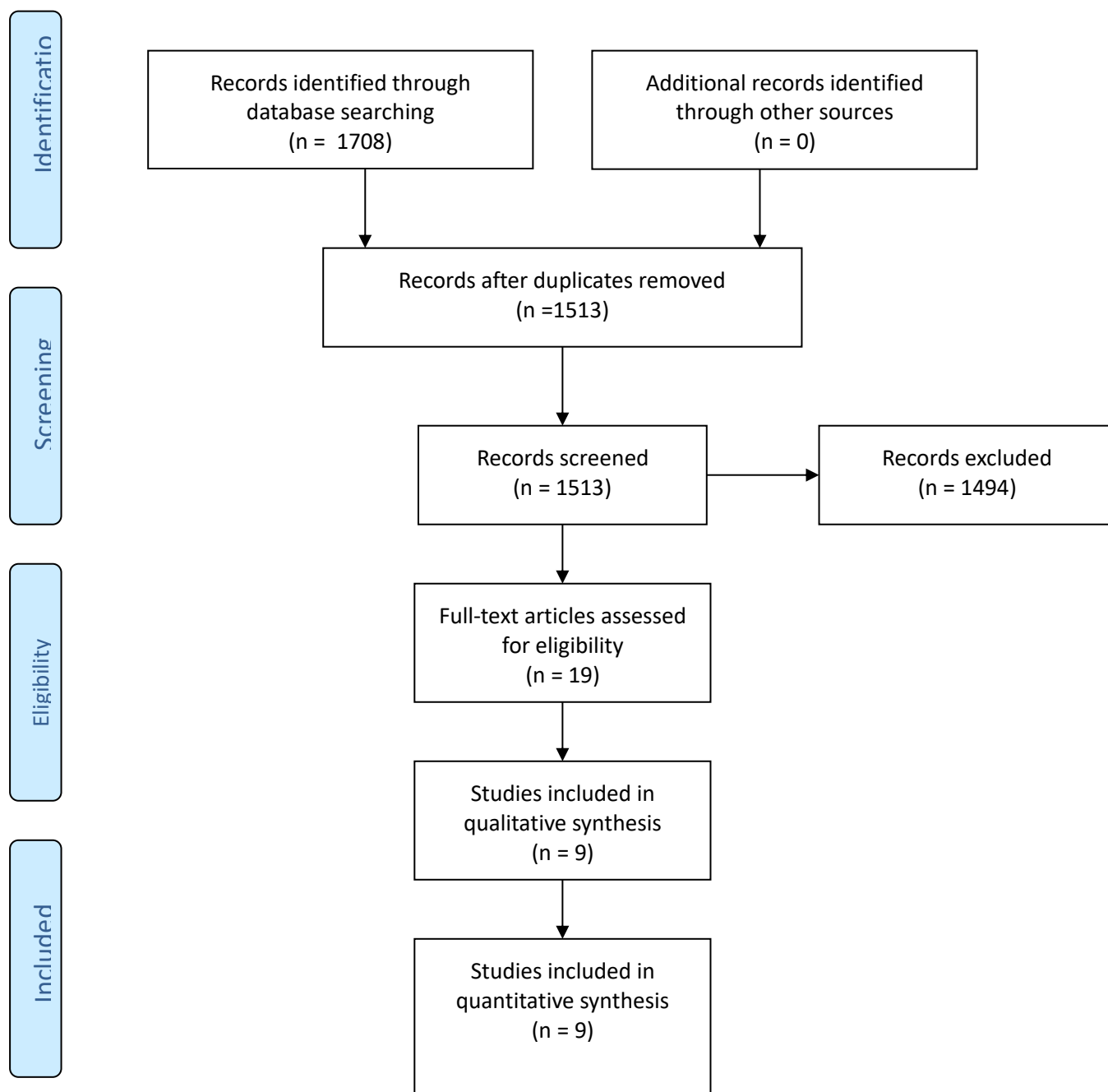


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q50-54



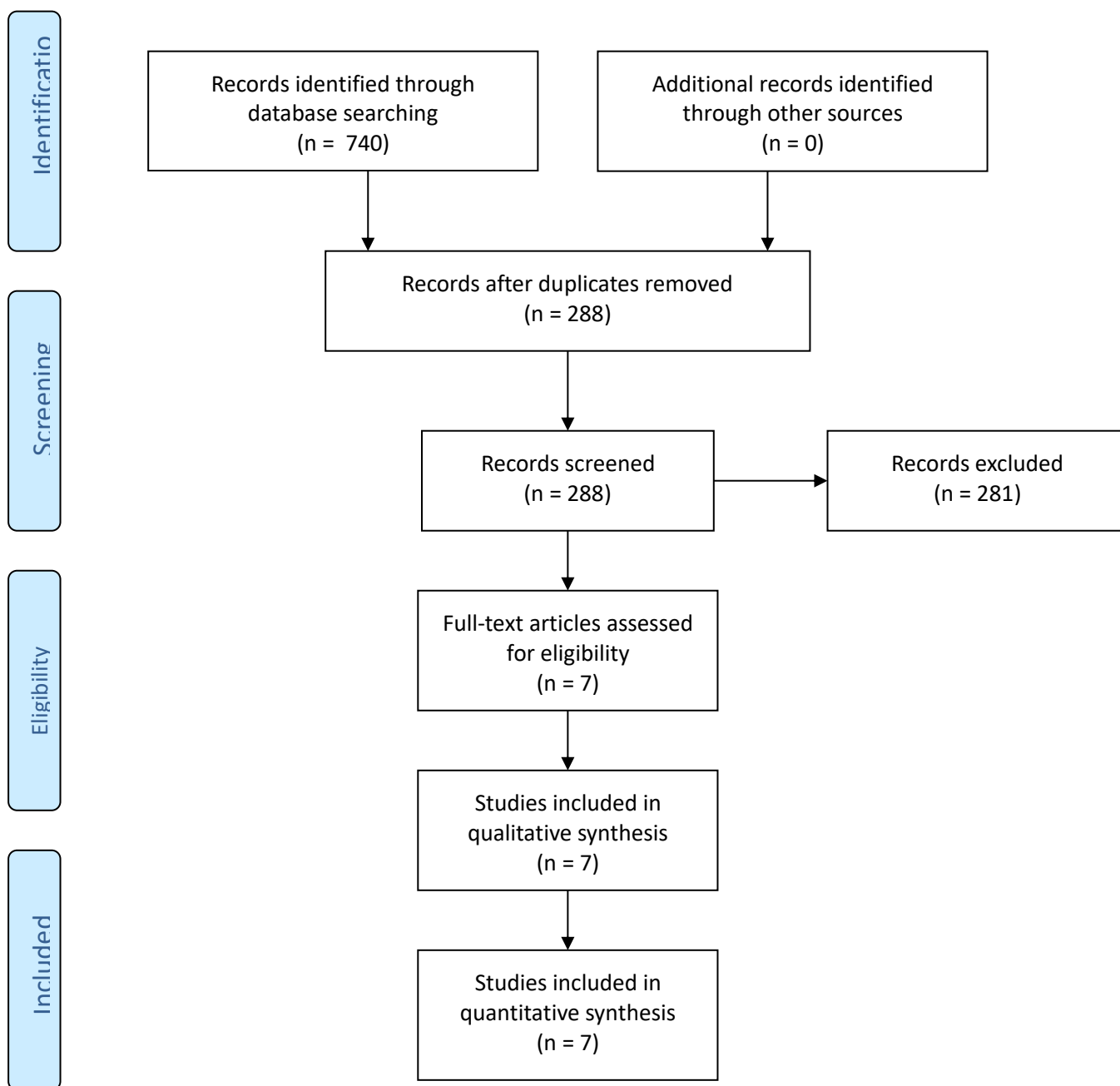


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q55 Dovrebbe l'approccio multidisciplinare dell'iter diagnostico-terapeutico vs la gestione da parte del singolo specialista essere utilizzato per soggetti con nuova diagnosi di neoplasia gastrica o della giunzione gastroesofagea?**





**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q56: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?**





## **Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM**





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.  
Finalità e caratteristiche.  
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

**24 giugno 2021**



## Indice

<b>LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE .....</b>	<b>289</b>
<b>1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....</b>	<b>289</b>
<b>2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....</b>	<b>289</b>
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	289
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	289
C. METODOLOGIA	290
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	294
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	294
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	294
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	294
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	294
<b>3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....</b>	<b>295</b>
<b>4. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>297</b>
<b>METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM .....</b>	<b>298</b>
<b>1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....</b>	<b>298</b>
<b>2. METODOLOGIA SCIENTIFICA .....</b>	<b>298</b>
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	298
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	299
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	300
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	300
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	300
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	302
Qualità dell'evidenza (GRADE)	303
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	305
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	306
<b>3. Raccomandazioni cliniche.....</b>	<b>306</b>
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	307
3.2. GRADE-Adolopment	310
<b>4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA .....</b>	<b>310</b>
<b>5. CRITICAL APPRAISAL .....</b>	<b>310</b>
<b>6. Voci bibliografiche.....</b>	<b>313</b>

## LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

### 1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

### 2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

#### A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

#### B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

### C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

**Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del ....").**

**Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:**

**P:** *Nei pazienti con (menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

**I:** *il trattamento con (descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

**C:** *è suscettibile di impiego in alternativa a (descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

**O:** *con riferimento agli outcome di beneficio e di danno (elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)"*

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà

avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l’esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l’esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

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

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L’opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l’uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)  
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l’EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).  
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella . Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

#### D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

#### E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

#### F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

#### G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

#### H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

### 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.



Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: [http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE\\_IT.pdf](http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf)), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ <sup>&amp;</sup>	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ <sup>&amp;</sup>	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

<sup>&</sup>solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 7. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

## METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

### 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

### 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

#### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
  - a. **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
  - b. **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
  - c. **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1.**

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei

diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

## 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)<sup>1</sup>. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi ( con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse. Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.). Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

**Importante:** indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

### 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio

---

<sup>1</sup> descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

(Fig.1) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

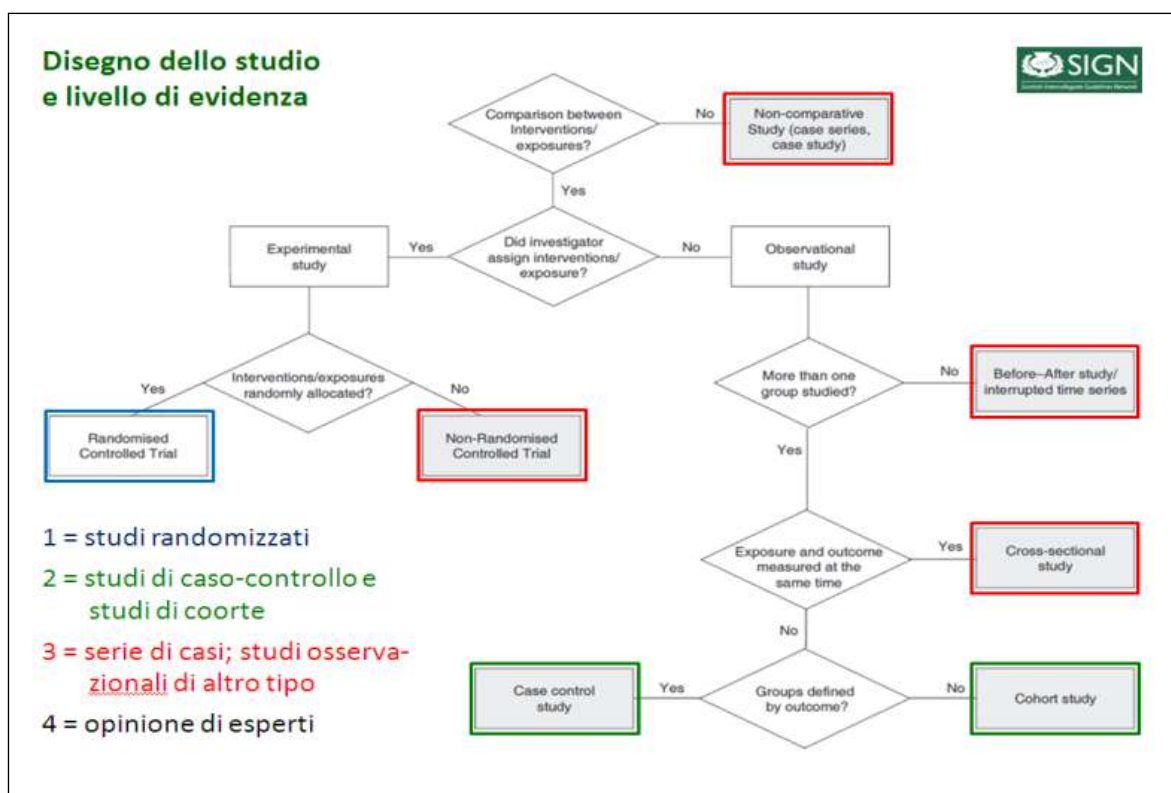


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.

2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

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

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A<sup>2</sup>** a **B<sup>3</sup>**.

<sup>2</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

<sup>3</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione



## Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
  
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
  
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
    - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
    - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.



- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
  - Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "evidence profile o evidence table o ToEs) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

<b>Tipo di prove</b>	<b>Studio controllato e randomizzato = alta</b>
	<b>Studio osservazionale = bassa</b>
	<b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol>

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

<b>Livello certezza</b>	<b>Significato</b>	<b>Conseguenza</b>
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### **2.3.3. Bilancio tra benefici e danni**

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

### 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

## 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

		affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)
--	--	--

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) <sup>5</sup>	<b>Condizionata a favore</b>

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx: .....
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<p><b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b></p> <p><i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>  <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i></p>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<p><b>Certeza delle Prove</b></p> <p>La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:</p>

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

**Certezza globale delle prove: .....**

**COI:**

### 3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale. Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

*Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)*

<b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)  Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati - > analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)



STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
<b>RECLUTAMENTO</b>	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
<b>MANTENIMENTO</b>	
Adeguatezza percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
<b>MISURAZIONE</b>	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
<b>FOLLOW-UP</b>	
Contenimento dei drop-out	
<b>CONFONDIMENTO</b>	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
<b>ASSOCIAZIONE</b>	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati.** Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

**STROBE:** linee guida per il reporting di studi osservazionali

**STARD:** linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

**QUADAS-2:** per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## 6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### **Esempio**

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



## **Appendice 4: Commenti revisori esterni**



<b>NOME REVISORE</b>	<b>REVISIONE PROPOSTA</b>	<b>OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI</b>
Maria Antonietta Mazzei	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Inserimento voci bibliografiche</li> <li>b) Modifiche stilistiche ed editoriali</li> <li>c) Spostamento nel testo del quesito dell'ecoendoscopia nel capitolo relativo alla diagnosi</li> <li>d) Inserimento nel testo di una tabella relativa alla redazione del referto radiologico strutturato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Revisione accettata</li> <li>b) Revisione accettata</li> <li>c) Revisione accettata</li> <li>d) Revisione accettata</li> </ul>



## **Appendice 5: Conflitti di interesse**





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Stefano

Cognome Cascinu

Qualifica Direttore Dipartimento Oncologia Medica

Ente di appartenenza Ospedale San Raffaele– IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

- *Relatore:* Amgen, Bayer, Eli Lilly, Servier

- *Membro di Advisory Board:* Amgen, Eli Lilly, Bayer, Baxter, MSD, Servier

- *Consulente:* Amgen, Baxter, Eli Lilly, Celgene, Novartis, MSD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NA

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
- *Grant di ricerca*: Celgene, Eisai
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NA

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Stefano Cascinu

Data 11 DIC 2020





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Andrea  
Cognome Spollantoni  
Qualifica ONCOLOGO  
Ente di appartenenza POLI CLINICO DI ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);  
/
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.  
/
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
/ .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
El: Lilly, Mylan => relazione a G. previi .....

El: Lilly => attivita' editoriale .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/ .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Anno Falli ..... Data 03/01/2020 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIULIEPIE  
Cognome..... APRILE  
Qualifica..... DIRETTORE DI AMBITO ONCOLOGIA  
Ente di appartenenza..... ULSS 8 BELLUNO - VICENZA

Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....  
PARTICIPAZIONE A CONVEGNI CON FEE IN  
MERCK, KENO, AMGEN, GUY, BAXTER, SANOFI,  
SERVIEN, NOVE, BMS.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

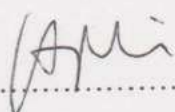
.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data..... 8-1-2021 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Ferdinando

Cognome De Vita

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

ADVISORY BOARD PER LILLY, SERVIER, MSD, BMS

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



Napoli 11.10.2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MARIA .....

Cognome... DI BARTOLOMEO

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO RESPONSABILE DI STRUTTURA SEMPLICE

Ente di appartenenza...FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....

.....

.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....

.....

.....

...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Lilly spa, BMS, MSD, Servier, Mylan Italy

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NO.....

.....

.....

....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

LILLY spa Grant

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....

.....

.....

.....

....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...NO.....

.....

....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Mauro Bellini Data 8/01/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....LORENZO.....

Cognome.....FORNARO.....

Qualifica.....DIR. MED. I LIVELLO.....

Ente di appartenenza.....ONCOLOGIA MEDICA 2 UNIV. - AOUP Pisa.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...../.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...../.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....speaking honoraria (Eli Lilly), expert board participation (MSD) .....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:...../.....

Tipo di azione:...../.....Numero di azioni:.....

...../.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

...../.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

...../.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...../.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data.....07/01/2020.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARIO

Cognome SCARTOZZI

Qualifica MEDICO, PROFESSORE ORDINARIO ONCOLOGIA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLIARI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
NESSUNA  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
NESSUNA  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....MERCK; AMGEN;.....

.....BAYER; SERVIER; MSD;.....

.....EISAI; SANOFI.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NESSUNA

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..........Data 7-10-2021.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANTONIA  
Cognome..... STRIPPOCI  
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO - ONCOLOGIA  
Ente di appartenenza..... POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI  
IRCSS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 30/09/2021 Data... 



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIANLUCA .....

Cognome..... TOMASELLO .....

Qualifica..... DIRETTORE MEDICO ONCOLOGO .....

Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE  
MAGGIORE POLICLINICO - MILANO .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
ADVISORY BOARDS AMGEN SA ELI LILLY  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

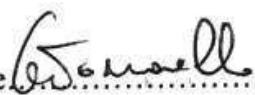
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 08/01/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Francesco .....

Cognome...Cellini.....

Qualifica.....Medico Radioterapista.....

Ente di appartenenza.....Fondazione Policlinico A. Gemellei IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....NO.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data.....23 Settembre 2021.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Gian Carlo .....

Cognome Mattiucci.....

Qualifica Responsabile Struttura Complessa di Radioterapia Oncologica.....

Ente di appartenenza Mater Olbia Hospital .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 

Data 28 febbraio 2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIOVANNI.....  
Cognome..... de MANZONI.....  
Qualifica..... PROF. ORDINARIO.....  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI VERONA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
..... Partecipazione Corsi di Formazione organizzati .....  
..... dalla Lilly .....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 05/02/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

**Nome:** GERARDO

**Cognome:** NARDONE

**Qualifica:** Professore Ordinario di Gastroenterologia Direttore UOC di Gastroenterologia ed Epatologia

**Ente di appartenenza:** Università Federico II di Napoli

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**Nessuna**

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

• **Nessuna**

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

• **Nessuna**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **nessuno**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**Nessuno**

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

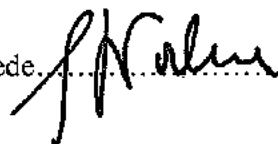
**Sophar Alfasigma, Apharm**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

**Nessuno**

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data 23/09/21.....





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANGELO  
Cognome..... ZULLO  
Qualifica..... GASTROENTEROLOGO  
Ente di appartenenza..... ASL ROMA 1

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

~~.....  
.....  
.....~~

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

~~.....  
.....  
.....~~

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

~~.....  
.....  
.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data... 23.09.2021 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Cecilia.....

Cognome.....Gavazzi.....

Qualifica.....Visiting Professor.....

Ente di appartenenza... Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....no.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....no.....

.....

...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Baxter Power of Protein Advisory Board, consulente per prodotto Olimel N12; attività educativa

Lilly Attività educativa

Servier Advisory Board,

Clicon srl Advisory Board

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....No.....  
.....  
.....  
...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....No.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...11 gennaio 21... Data.....

Carla Taverni



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Claudio  
Cognome... SANTANGELO  
Qualifica... INSEGNANTE  
Ente di appartenenza... MIUR

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

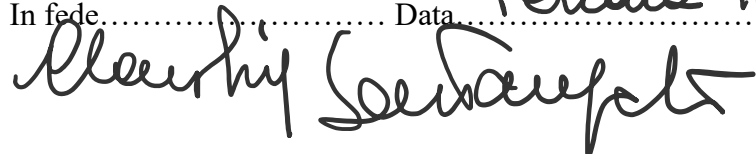
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data Ferrara 11.1.2021





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARIA  
Cognome TROINA  
Qualifica PAZIENTE  
Ente di appartenenza VIVERE SENZA STOMACO S.p.A.

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

~~.....~~

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

~~.....~~

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

~~.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....  
Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....  
.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

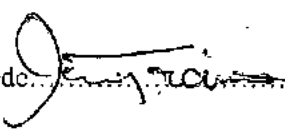
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede:  Data: 12/01/2021





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ANTONIA.....

Cognome...GUIDI.....

Qualifica...PAZIENTE/MEMBRO ASSOCIAZIONE DI PAZIENTI

Ente di appartenenza Associazione "VIVERE SENZA STOMACO SI PUO'"

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NESSUNA...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA..

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:...../.....

Tipo di azione:...../.....Numero di azioni:...../.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria NESSUNO
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNO.....



Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

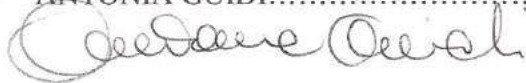
.....NESSUNO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ANTONIA GUIDI.....

Data...12/01/2021...





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CARLO ANTONIO  
Cognome..... BARONE  
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO (fuori ruolo) DI ONCOLOGIA MEDICA  
Ente di appartenenza..... POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
*NO*.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
*PARTECIPAZIONE A CONGRESSI: Merck-Italia, Daiichi Sankyo-Italia*.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:  
.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *Luigi A. Baroni* Data *8 gennaio 2021*





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... BRUNO  
Cognome..... AMMIBALE  
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO DI GAS, ROENTGENOLOGIA  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' SAPIENZA ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

no

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

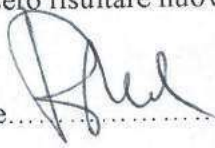
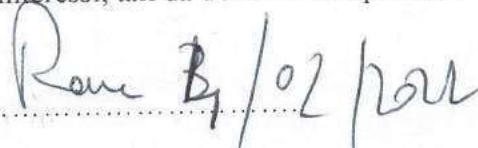
1 alfasigma (dottoressa assegn. di ricerca)

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede:  Data:  1/02/2002



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Domenico

Cognome D'ugo

Qualifica Président ESSO – past president SICO

Ente di appartenenza Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva) :

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
EDITAMED 2020

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite da industria : NO
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

4 webinars nel corso del 2020/2021

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

RSSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *Domenico D'Ugo*

Data 8 ott.2021





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALFREDO  
Cognome..... FALCONE  
Qualifica..... PROF. ORDINARIO  
Ente di appartenenza..... UNIV. PISA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
ANGEN, BAYER, BRISTOL, DAICHI SANKYO, INCYTE,  
LILLY, MERCK, MSD, PIERRE-FABRE, ROCHE, SERVIER

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: .



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.. Alf. Fede ..... Data.. 30/9/21 .....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... DOTTEMICO  
Cognome..... SEMOLVESI  
Qualifica..... DIPLOMATO MEDICO - DIRETTORE UOC RADIOTERAPIA  
Ente di appartenenza..... OSPEDALE CLINICIZZATO CHIETI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 26/02/2021

Prof. DOMENICO GENOVESE  
PROFESSORE ASSOCIATO DI  
RADIOTERAPIA ONCOLOGICA  
UNIVERSITÀ "G. D'ANNUNZIO" CHIETI  
CODICE ASL 3601





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...DANIELE

Cognome MARRELLI .....

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO.....

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI SIENA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NESSUNO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:



- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNO.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNO.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO.....

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

U.O. Chirurgia Generale

Ind. Oncologica

Prof. Daniele Mancini

In fede..... Data...SIENA, 23/9/2021.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIA ANTONIETTA.....  
Cognome..... MAZZEI.....  
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO DI RADIOLOGIA.....  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI SIENA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- ~~partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);~~

.....  
.....  
.....

- ~~appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.~~

.....  
.....  
.....

- ~~lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.~~

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....  
.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *Mr. Mani* ..... Data *23/09/2021* .....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CARMELO  
Cognome..... POZZO  
Qualifica..... DI RINGIENZA MEDICA ONCOLOGIA MEDICA  
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE POLICLINICO A. GEMELLI IRCCS, ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 21/01/2021

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO  
A. GEMELLI - ROMA  
Dott. Carmelo Pozzo  
905120067260054



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LUCA .....

Cognome..... SARAGONI .....

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO .....

Ente di appartenenza..... AUSL ROMAGNA .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Luca Farafini* Data. *25.02.2021*.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ALBERTO  
Cognome ZANIBONI  
Qualifica DIRETTORE DIPARTIMENTO di Oncologia  
Ente di appartenenza FONDAZIONE POLIAMBULANZA BRESCIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

SPEAKER BUREAU per  
AGEN, MERCK SERONO, SEAVIER, BAYER

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Arribani Data 11/1/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

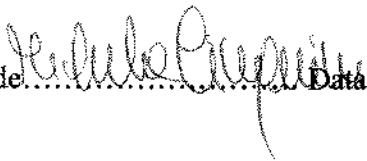
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...07/01/2020..





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

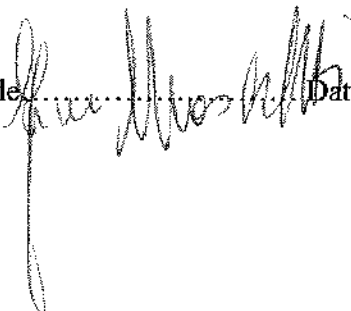
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  
.....  
Data...07/01/2020..



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO GARMÉLO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... NESSUNO .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Antoine Tzif* Data. *6/9/21* .....



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta  
Presidente AIOM