



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Facoltà di Medicina e Psicologia

Dottorato di ricerca in Oncologia – XXXI ciclo

TESI DI DOTTORATO

Gastrectomia e strategie multimodali nel trattamento del cancro

gastrico in stadio IV: risultati oncologici di 16596 pazienti

Relatore

Prof. Bruno Annibale

Dottorando

Dott. Andrea Sagnotta

Anno Accademico 2017/2018

INDICE

1. INTRODUZIONE	p. 2
2. LA RIDEFINIZIONE DELLO STADIO IV	p. 3
3. PROGNOSE DEI PAZIENTI IN STADIO IV	p. 4
4. STRATEGIE TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI IN STADIO IV	p. 5
5. SCOPO DELLO STUDIO	p. 13
6. MATERIALI E METODI	p. 14
7. RISULTATI	p. 18
8. DISCUSSIONE	p. 32
9. CONCLUSIONI	p. 35
10. BIBLIOGRAFIA	p. 36

INTRODUZIONE

Il cancro gastrico è il quarto tumore più diffuso e la seconda principale causa di morte per tumore nel mondo (738.000 Morti, 9,7% del totale) (1-4). Ogni anno il cancro gastrico è diagnosticato a circa 990.000 persone in tutto il mondo ed è caratterizzato da elevati tassi di mortalità, dati che rendono questo tumore un rilevante problema di sanità pubblica a livello internazionale. L'incidenza e le caratteristiche patologiche variano geograficamente in modo significativo. Stime derivanti dal sistema di monitoraggio "GLOBOCAN" delle Nazioni Unite, mostra che il 58% (552.935/951.594 nel 2012) di nuove diagnosi di cancro gastrico a livello mondiale si è verificato in Asia orientale (1, 2). In Giappone, a causa dell'alta incidenza del cancro gastrico, sono stati realizzati da decenni dei programmi di screening che permettono il riscontro del tumore nel suo stadio iniziale (5, 6). Per contro, programmi di screening nell'ambito della sanità pubblica non sono eseguiti in Occidente, data la minore incidenza di questa neoplasia. Come conseguenza, i pazienti occidentali si presentano alla diagnosi in uno stadio più avanzato, mentre quasi la metà dei pazienti in Giappone sono diagnosticati in uno stadio precoce della malattia (7). Al contrario, negli Stati Uniti, la maggior parte delle neoplasie gastriche sono diagnosticate in stadio IV, sottolineando l'importanza di individuare un approccio standardizzato per il trattamento e l'assistenza di questi pazienti (7-9).

Sulla base dell'attuale evidenza clinica, le linee guida per il cancro gastrico in Oriente e in Occidente forniscono per lo più le stesse raccomandazioni per il trattamento del cancro gastrico negli stadi 0-III (10-12). Terapie quali la chirurgia, chemioterapia, radioterapia, procedure endoscopiche o terapie di supporto, sono a disposizione del team oncologico multidisciplinare: è difficile però l'individuazione del trattamento ottimale per i pazienti in stadio IV. Pianificare, inoltre studi randomizzati (RCT), in questa categoria di pazienti, risulta estremamente complesso a causa della eterogeneità di progressione della malattia, performance status ed età. Un'analisi su un ampio numero di pazienti è, pertanto, indispensabile per studiare gli effetti prodotti dalle varie strategie di trattamento nell'ambito clinico e individuare quegli aspetti meritevoli di ulteriore approfondimento. L'obiettivo di questo studio di popolazione è descrivere l'effetto sulla sopravvivenza globale e tumore-specifica delle diverse strategie terapeutiche nei pazienti con neoplasia gastrica in stadio IV, individuando eventuali fattori prognostici. In particolare, è stato analizzato il ruolo della gastrectomia, valutando soprattutto la sua efficacia e timing all'interno trattamenti combinati con la chemioterapia.

LA RIDEFINIZIONE DELLO STADIO IV

Uno dei più grandi cambiamenti nella 7^a edizione della stadiazione AJCC per il cancro gastrico è stata la riassegnazione di alcuni sottogruppi di pazienti che venivano compresi nello stadio IV della 6^a edizione. La 6^a edizione includeva nello stadio IV sia quei casi negativi per metastasi a distanza (M0) che positivi (M1) (13): un paziente poteva quindi essere classificato come stadio IV metastatico in caso di coinvolgimento di organi a distanza, oppure stadio IV linfonodale nel caso di un ampio numero di linfonodi positivi, che mostravano un tasso di sopravvivenza notevolmente superiore rispetto a quelli con M1. Di conseguenza, i pazienti M0 risultavano buoni candidati per un trattamento aggressivo, considerabile potenzialmente curativo e non palliativo (14-16). Nella 7^a e successivamente nella 8^a edizione, solo i casi M1 sono classificati come stadio IV (Figura 1). Un altro cambiamento riguarda la definizione di M1. La 6^a edizione considerava solo una diffusione secondaria a distanza del tumore. I dati di sopravvivenza a lungo termine mostrano, tuttavia, una prognosi decisamente severa in quei pazienti con citologia peritoneale positiva e una sopravvivenza simile ai pazienti con malattia metastatica a distanza. Pertanto, la citologia peritoneale positiva è considerata, a partire dalla 7^a edizione, come M1 e il paziente classificato in stadio IV (17).

TNM 6 ^a Edizione, 2004				TNM 7 ^a Edizione, 2010				TNM 8 ^a Edizione, 2017			
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	Stage 0	Tis (HGD)	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0	Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T1	N1	M0	IB	T2	N0	M0	IB	T1	N0	M0
	T2a/b	N0	M0		T1	N1	M0		T2	N0	M0
Stage II	T1	N2	M0	IIA	T3	N0	M0	Stage IIA	T2	N0	M0
	T2a/b	N1	M0		T2	N1	M0	IIIB	T3	N0	M0
	T3	N0	M0		T1	N2	M0	Stage IIB	T1~2	N1	M0
Stage IIIA	T2a/b	N2	M0	IIIB	T4a	N0	M0	Stage IIIA	T1~2	N2	M0
	T3	N1	M0		T3	N1	M0		T3	N1	M0
	T4	N0	M0	IIIC	T2	N3	M0	IIIB	T4a	N0	M0
Stage IIIB	T3	N2	M0		T4a	N1	M0	IIIC	T4a	N1~2	M0
Stage IV	T4	N1-3	M0		T3	N2	M0		T4b	Any	M0
	T1-3	N3	M0		T4b	N3	M0	Stage IV	Any	N3	M0
	any T	any N	M1		T4a	N3	M0		Any	Any	M1
					IV	any T	any N	M1			

Figura 1: Cambiamento nella definizione dello stadio IV del cancro gastrico secondo il sistema TNM dell'AJCC/UICC

PROGNOSI DEI PAZIENTI IN STADIO IV

Nei pazienti che potenzialmente possono essere sottoposti a resezione curativa, i risultati in termini di sopravvivenza dipendono dallo stadio patologico della malattia (18, 19). Il 70-80% dei pazienti hanno un coinvolgimento dei linfonodi regionali, il cui numero ha una profonda influenza sulla sopravvivenza (20). Pazienti con stadio precoce di malattia hanno una prognosi favorevole (circa il 95% a 5 anni), mentre la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti in stadio avanzato varia tra il 10 ed il 20 % (21, 22). La prognosi dei pazienti con cancro gastrico in stadio IV è pertanto infausta (23). Di solito, un trattamento aggressivo non è appropriato per questi pazienti data la difficoltà nel garantire una risposta (beneficio in sopravvivenza) che corrisponda al livello di rischio (complicanze severe del trattamento). E' tuttavia vero che in alcuni casi si sono ottenute prognosi relativamente buone (oltre i tre anni) con un trattamento aggressivo (24).

Dopo la pubblicazione della 7^a edizione del sistema di stadiazione nel 2010 e la ridefinizione dello stadio IV, come detto in precedenza, l'individuazione di sottogruppi che possano mostrare una prognosi relativamente migliore è diventata difficile. Molti targets molecolari e biomarcatori istologici che predicono la sopravvivenza tra pazienti con cancro gastrico sono stati oggetto di valutazione (25, 26). L'utilizzo di questi targets e biomarcatori, tuttavia, è sperimentale, spesso richiede tempo ed è costoso nella comune pratica clinica. Valutazioni obiettive, mediante l'utilizzo di dati clinici, sono più importanti dal punto di vista dell'applicabilità alla routine clinica. Nello specifico, il Borrmann tipo IV è stato identificato come un fattore prognostico indipendente nei pazienti con cancro gastrico in stadio IV (27, 28). Alcuni autori si sono inoltre concentrati sulla risposta infiammatoria sistemica. I principali parametri ematici validati dalla letteratura sono i seguenti: proteina C-reattiva (PCR), il rapporto neutrofili/linfociti (NLR), lo score prognostico di Glasgow basato sull'infiammazione (sistema di punteggio utilizzando PCR e albumina) (29-31). Baba et al. (30) ha riportato che la PCR è un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza di pazienti con cancro gastrico in stadio IV e può essere utilizzata per predire la sopravvivenza a breve termine con un valore di cut-off di 1,7 mg/dl. Tanaka et al. (31) ha riportato che, quando i pazienti con cancro gastrico in stadio IV erano divisi in gruppi con NLR basso e NLR alto, sulla base di un cut-off di 2.5, si osservava una migliore sopravvivenza a lungo termine nel gruppo con NLR basso.

Nel complesso, quando si selezionano dei pazienti per un trattamento aggressivo, sia medico che chirurgico, il fattore più importante è un Performance Status (PS) sufficientemente

buono per tollerare le terapie proposte. Inoltre, quei pazienti con bassi livelli di CPR e NLR possono essere considerati buoni candidati.

STRATEGIE TERAPEUTICHE NEI PAZIENTI IN STADIO IV

Attualmente le strategie terapeutiche per una neoplasia gastrica metastatica sono principalmente basate sulla chemioterapia (32). Negli ultimi anni, ci sono stati rapidi progressi nello sviluppo di agenti chemioterapici per il trattamento di questi pazienti. Molti trials sono stati pubblicati e molti autori hanno esaminato e meta-analizzato questi trials (33-37). Nella Tabella 1 sono riportati gli studi di fase III rappresentativi degli ultimi 10 anni (38). La maggior parte di essi provengono da autori giapponesi (39) (Figura 2).

Trial	Year	Regimens	n	HR for OS, (p value), 95% Confidence Interval	Median overall survival (OS)
Van Cutsem et al. (V325)	2006	Docetaxel+Cisplatin +5-Fluorouracil	221	1.29 (0.02) 1.0-1.6	9.2
		Cisplatin+5-Fluorouracil	224		8.6
Cunnigham et al. (REAL2)	2008	Epirubicin+Cisplatin +Capecitabine	250	0.92 (0.39) 0.76-1.11	9.9
		Epirubicin+Oxaliplatin +5-Fluorouracil	245		9.3
		Epirubicin+Oxaliplatin +Capecitabine	244		11.2
		Epirubicin+Cisplatin +5-Fluorouracil	263		9.9
Koizumi et al. (SPIRITS)	2008	S-1+Cisplatin	148	0.77 (0.04) 0.61-0.98	13.0
		S-1	150		11.0
Bang et al. (ToGA)	2010	Cisplatin+5-Fluorouracil/ Capecitabine +Trastuzumab	294	0.74 (0.0046) 0.60-0.91	11.3
		Cisplatin+5-Fluorouracil/ Capecitabine	290		11.0
Kang et al.	2012	Docetaxel/Irinotecan	133	0.657 (0.007) 0.485-0.891	5.3
		BSC	69		3.8
Fuchs et al. (REGARD)	2014	Ramucirumab	236	0.776 (0.047) 0.603-0.998	5.2
		Placebo	115		3.8
Ford et al. (COUGAR-02)	2014	Docetaxel	84	0.67 (0.01) 0.49-0.92	5.2
		BSC	84		3.6
Wilke et al. (RAINBOW)	2014	Ramucirumab+Paclitaxel	330	0.807 (0.017) 0.678-0.962	9.6
		Placebo+Paclitaxel	335		7.4

Tabella 1: Principali trials di fase III realizzati negli ultimi 10 anni sul cancro gastrico metastatico (38)

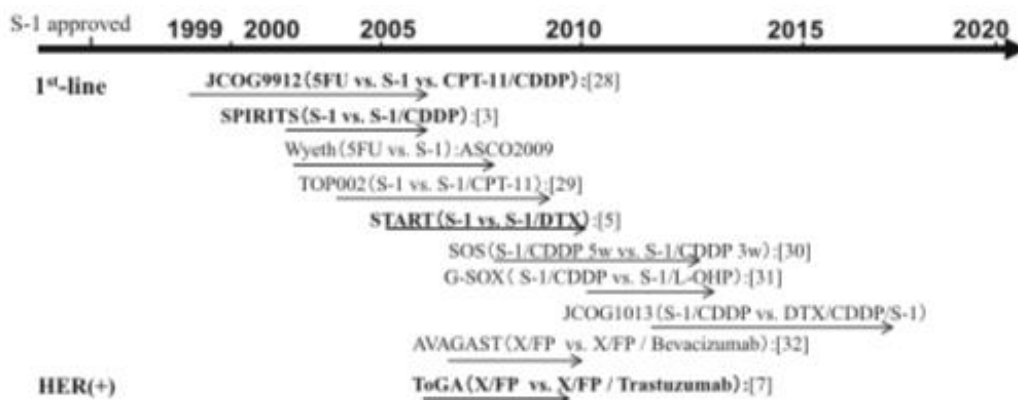


Figura 2: Cronologia dei trials clinici sul cancro gastrico metastatico in Giappone (39)

Molte combinazioni di agenti chemioterapici sono state proposte, la maggior parte di questi regimi si è basata sull'utilizzo del 5-fluorouracile (5-FU), in combinazione con farmaci quali derivati del platino, docetaxel e epirubicina (40-42).

Sulla base del buon esito di un trial giapponese (43), S-1 (un agente antitumorale orale) è diventato un farmaco chiave nel trattamento del cancro gastrico in Giappone. Il trial SPIRITS (S-1 plus cisplatin versus S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer trial) (44) nel 2008 ha dimostrato che il trattamento con S-1 più cisplatino prolunga la sopravvivenza globale ($p = 0,04$) e la progression-free survival ($p < 0,0001$), rispetto al trattamento con il solo S-1.

Riguardo lo sviluppo di terapia molecolari nell'ambito del cancro gastrico, il trial ToGA (Trastuzumab for Gastric Cancer) (45) nel 2010 ha esaminato l'efficacia del trastuzumab (anti-HER 2, fattore di crescita epidermico umano 2): l'aggiunta di trastuzumab al cisplatino + 5-FU nei pazienti HER2-positivi notevolmente migliorò la sopravvivenza globale ($p = 0,0046$) e senza progressione di malattia ($p = 0,0002$), rispetto alla sola chemioterapia. Un maggiore vantaggio di sopravvivenza fu rilevato in un'analisi esplorativa di sottogruppo considerando la popolazione con HER2-arricchito, che aveva 3+ o 2+ all'analisi immunohistochimica e positività all'ibridazione fluorescente in situ (FISH). L'aggiunta di trastuzumab aumentò la sopravvivenza da 11,8 a 16,0 mesi (HR 0,65, 95% CI 0,51-0,83, $p = 0,036$). Questa chemioterapia combinata è diventata una strategia utile per pazienti con cancro gastrico in stadio IV HER2-positivo, limitata però dalla piccola percentuale di HER2-positivi (22%) di neoplasie gastriche diagnosticate.

Il trial AVAGAST (avastin in gastric cancer) (46, 47) nel 2011 ha dimostrato che il bevacizumab associato ad una chemioterapia a base di platino non prolungava la sopravvivenza del paziente, anche se l'aggiunta di bevacizumab fu associato ad un incremento significativo della sopravvivenza senza progressione di malattia e ad un tasso di risposta globale nel trattamento di prima linea per il cancro gastrico avanzato.

Per prolungare la sopravvivenza dei pazienti con tumore gastrico in stadio IV, individuare una chemioterapia di seconda linea è molto importante. Ford et al. e Kang et al. (48, 49) hanno riportato come l'utilizzo di Docetaxel può migliorare significativamente la sopravvivenza rispetto alla sola Best supportive Care (BSC). Per tale motivo, sulla base della teoria che il recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare - 2 (VEGFR-2) contribuisce alla patogenesi e progressione del cancro gastrico, l'efficacia del Ramucirumab (un anticorpo monoclonale antagonista del VEGFR-2) è stato valutato nei pazienti con

tumore gastrico avanzato nei trials REGARD (50) e RAINBOW (51). I risultati ottenuti, soprattutto dallo studio RAINBOW indicano che la combinazione di Ramucirumab e Paclitaxel potrebbero essere visti come un nuovo standard di trattamento di seconda linea, all'interno di un accettabile range di severità e frequenza di effetti avversi. Lo sviluppo di ulteriori tecnologie molecolari consentirà analisi più rapide e dettagliate sulle amplificazioni geniche e alterazioni genetiche nel cancro gastrico. Si prevede lo sviluppo di più potenti inibitori di crescita tumorale nel prossimo futuro.

Attualmente, le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) suggeriscono che la gastrectomia non è indicata in pazienti con malattia metastatica senza sintomi maggiori (occlusione, perforazione, sanguinamento incontrollabile) (12). Le linee guida di tre società Europee (European Society for Medical Oncology, European Society of Surgical Oncology, European Society of Radiotherapy and Oncology) suggeriscono che la gastrectomia palliativa non è generalmente raccomandata tranne in un numero molto ristretto di pazienti che hanno mostrato una buona risposta alla chemioterapia sistemica (10). Le linee guida della Japanese Gastric Cancer Association (JGCA), tuttavia, indicano che i pazienti con un unico fattore non curativo potrebbero essere eleggibili per un intervento di gastrectomia (11). Le indicazioni per la gastrectomia, pertanto, sono ancora estremamente controverse, a causa delle preoccupazioni circa la sicurezza della procedura e la sua reale efficacia in termini di sopravvivenza. È stato riportato che la gastrectomia palliativa ha elevati tassi di mortalità e morbilità: i dati riportati in serie storiche, negli ultimi 40 anni, mostrano una mortalità che ha anche raggiunto il 20% (35). L'analisi di dati più recenti, tuttavia, mostra che queste procedure possono essere attualmente eseguite con un tasso di mortalità postoperatoria nettamente più basso (circa 4%) (34). Questo miglioramento significativo è dovuto a diversi fattori fra cui: sviluppo della tecnologia di imaging per una diagnosi corretta, sostegno nutrizionale preoperatorio, anestesia, strumentario chirurgico (52). Dal punto di vista del beneficio in sopravvivenza della resezione non curativa, Hartgrink et al. (53) hanno riportato vantaggi a favore della gastrectomia palliativa nei pazienti più giovani di 70 anni in cui il carico tumorale (tumor load) era limitato ad un solo sito metastatico, analizzando 285 pazienti con metastasi epatiche, peritoneali, linfonodali a distanza. Izuishi (24) ha evidenziato che la sopravvivenza per i pazienti con metastasi epatiche e diffusione peritoneale è di 3.4 mesi, mentre pazienti con la sola diffusione peritoneale senza metastasi epatiche mostrano una prognosi relativamente migliore, in media 9.6 mesi. In particolare la terapia con S-1, ha migliorato significativamente i tassi di sopravvivenza a tre anni dei pazienti con diffusione peritoneale, dal 2,8% al 24,1%.

Kim et al. (54) ha esaminato retrospettivamente la differenza in sopravvivenza tra 466 pazienti con resezione palliativa e 164 pazienti senza resezione. Il solo parametro prognostico statisticamente significativo è risultato essere la presenza di diffusione peritoneale (HR 0.739, 95% CI 0,564-0,967, $p < 0,05$).

Molti gruppi hanno retrospettivamente valutato l'efficacia della resezione non curativa per lo stadio IV del cancro gastrico, concludendo che i pazienti trattati con gastrectomia avevano una prognosi migliore rispetto a quelli trattati con bypass o best supportive care (24, 52-54). Questi studi contengono, tuttavia, significativi biases di selezione, come l'assenza di documentati processi decisionali basati sulla presenza o assenza di comorbidità e il livello di diffusione della malattia metastatica. Per affrontare questo bias al meglio possibile, sono state condotte diverse revisioni sistematiche e meta-analisi. Sun et al. (55) ha condotto una revisione sistematica e meta-analisi di 14 articoli, includendo 3.003 pazienti, riportando una sopravvivenza globale (OS 0,62, 95% CI, 0,49-0,78, $p < 0,0001$) superiore nei pazienti sottoposti a gastrectomia palliativa. Un'altra meta-analisi di 19 studi non randomizzati condotta da Lasithiotakis et al. (52) ha incluso un totale di 2.911 pazienti con cancro gastrico in stadio IV. La sopravvivenza a 1 anno nei pazienti sottoposti a gastrectomia è risultata significativamente prolungata (OR 2,6, 95% CI 1,7-4,3, $p < 0,0001$). Quest'analisi ha anche suggerito un miglioramento della qualità della vita (QOL) e della sintomatologia dopo gastrectomia palliativa.

In sintesi, i suddetti studi hanno concluso che i pazienti in stadio IV con buon performance status e un solo fattore metastatico, in particolare la diffusione peritoneale, possono essere considerati buoni candidati per entrambe la chirurgia riduttiva e la chemioterapia sistemica. Tutti gli studi hanno comunque auspicato uno studio randomizzato adeguatamente progettato per indagare l'impatto della chirurgia sulla sopravvivenza di questi pazienti. Il Reductive Gastrectomy for Advanced Tumor in Three Asian countries (REGATTA) Trial fu avviato nel febbraio 2008 come una collaborazione internazionale tra Giappone, Corea e Singapore (56). Il trial ha esaminato i benefici in sopravvivenza della gastrectomia palliativa seguita da chemioterapia, rispetto alla sola chemioterapia, in pazienti (età 20-75 Anni, PS 0-1) con cancro gastrico in stadio IV e un singolo fattore non curabile. I pazienti dello studio hanno ricevuto regimi di chemioterapia di S-1+cisplatino entro otto settimane dalla chirurgia, e hanno ripetuto questo trattamento ogni cinque settimane fino a progressione della malattia. I risultati di una interim analysis rilevarono che la gastrectomia riduttiva prima della chemioterapia non aveva alcun beneficio sulla sopravvivenza per il cancro gastrico avanzato:

sulla base di questi risultati, lo studio REGATTA fu interrotto (56, 57). Le analisi di sottogruppo, tuttavia, hanno indicato la possibilità che la gastrectomia distale per carcinomi del terzo distale può avere un vantaggio di sopravvivenza, e questo è stato lasciato per ulteriori investigazioni.

Considerando che il peritoneo è uno dei principali siti metastatici del cancro gastrico (58, 59), impattando, come precedentemente descritto, sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita, nel corso degli anni strategie multimodali tra cui la chemioterapia intraperitoneale ipertermica (HIPEC) con o senza chirurgia citoriduttiva, sono state studiate per migliorare la sopravvivenza e prevenire le complicanze della malattia. Inizialmente, la chirurgia citoriduttiva e l'HIPEC per il cancro gastrico sono state eseguite in Giappone come trattamenti sperimentali basati sul razionale della prevenzione di diffusione intraperitoneale di malattia in tumori affioranti la sierosa, a più elevato rischio di recidiva peritoneale e scarsa prognosi (60). Più tardi l'attenzione si è spostata ad investigare il possibile ruolo della chirurgia citoriduttiva (CRS) e HIPEC nel trattamento della carcinomatosi peritoneale franca con l'obiettivo di migliorarne la sopravvivenza (59). Yang et al (61) hanno mostrato che la possibilità di ottenere CC0-1 (residui tumorali superiori a 2,5 mm) è associato a una sopravvivenza più lunga indipendentemente dalla somministrazione dell'HIPEC, ottenendo risultati sovrapponibili tra il gruppo CRS ± HIPEC (OS = 12,0 mesi, 95% CI = 8.1-16.0 mesi) e CRS (OS = 11,0 mesi, 95% CI = 8,8-13,2 mesi) (61). Una meta-analisi condotta sull'argomento (62) attribuisce un vantaggio di sopravvivenza media di 4,04 mesi a favore del gruppo CRS ± HIPEC, che, tuttavia, è associato con una significativa tossicità sistemica, in particolare insufficienza respiratoria e renale. Una adeguata selezione del paziente è quindi fondamentale, bilanciando il rapporto rischio/beneficio di una procedura con un alto tasso di morbilità e mortalità (63-65): un buono stato preoperatorio, nessuna evidenza di metastasi extraperitoneali, imaging che suggerisce che una resezione CC0-1 possa essere ottenuta, rappresenta il punto di partenza per considerare l'eleggibilità del paziente. Il trial clinico randomizzato GYMSSA ha evidenziato un beneficio della CRS con HIPEC combinata con chemioterapia sistemica in pazienti con carcinosi ed un limitato burden tumorale (66). Tra gli studi in corso, è atteso un contributo significativo, in questo contesto, dal completamento dello studio europeo randomizzato e multicentrico di fase III GASTRIPEC (NCT02158988) che sta reclutando pazienti con cancro gastrico e carcinomatosi sincrona: CRS ± HIPEC è confrontata con CRS. Questo studio è iniziato nel marzo 2014 con un arruolamento previsto di 180 soggetti e ha l'obiettivo di valutare la

sopravvivenza globale a 2,5 anni di follow-up massimo per paziente. Gli autori prevedono di completare il trial GASTRIPEC entro settembre 2020.

Recentemente, la resezione chirurgica dopo chemioterapia ha attirato una certa attenzione (67-70). In seguito allo sviluppo di nuovi agenti antitumorali, la resezione macroscopica completa è diventata possibile per alcuni pazienti che avevano un cancro gastrico non operabile o metastatico alla prima visita clinica. Questa strategia è riportata come gastrectomia di salvataggio (salvage gastrectomy), gastrectomia secondaria (secondary gastrectomy) o gastrectomia adiuvante (adjuvant gastrectomy). La chemioterapia preoperatoria è spesso condotta nel cancro gastrico localmente avanzato, T3-4M0 (stadio IIB, IIIA-C) (70), e diversi studi hanno valutato la sua utilità in stadio IV a livello di ricerca clinica sperimentale.

I principali vantaggi della chemioterapia preoperatoria sono:

- downsizing / downstaging del tumore primitivo;
- aumentare la possibilità di un intervento radicale;
- stabilire i responders alla chemioterapia e indicazioni per una chemioterapia postoperatoria aggiuntiva;
- consentire ai pazienti di avere abbastanza forza fisica e un'adeguata nutrizione per sopportare gli effetti collaterali della chemioterapia

Ito et al. (67) hanno retrospettivamente esaminato il beneficio di sopravvivenza della chirurgia adiuvante successiva a chemioterapia per pazienti in stadio IV inizialmente non operabile. Il tasso di sopravvivenza globale a 3 anni nel gruppo di chirurgia adiuvante fu del 65,6% contro il 7,7% nel gruppo chirurgico non-adiuvante ($p < 0,0001$). La chirurgia adiuvante mostrò in particolare buoni risultati nei pazienti in cui la diffusione peritoneale era il solo fattore non curativo. La sopravvivenza media nel gruppo di chirurgia adiuvante fu di 29,5 mesi contro 11,4 mesi nel gruppo chirurgico non adiuvante ($p=0,023$). Questo studio concluse che la diffusione peritoneale, quale fattore non curativo, può essere considerata per la chirurgia adiuvante. Un altro studio ha anche mostrato che il beneficio di sopravvivenza della chirurgia adiuvante fu trovato nei pazienti con il solo lavaggio peritoneale positivo (68). Altri studi, hanno, inoltre, confermato il possibile beneficio di questo tipo di approccio in pazienti metastatici (71-75). Questa combinazione terapeutica, nella quale la resezione chirurgica viene eseguita dopo la chemioterapia, può essere quindi di interesse per studi futuri per prolungare la sopravvivenza dei pazienti con cancro gastrico in stadio IV. Lo stadio IV è, però, eterogeneo, composto dalla possibile combinazione di metastasi ematogene, metastasi linfonodali a distanza e disseminazione peritoneale. Yoshida et al (39),

propongono una nuova classificazione biologica, definendo diverse strategie chirurgiche a seconda della categoria assegnata di stadio IV (Figura 3). In questo contesto, la chirurgia viene definita “di conversione” quando la chemioterapia rende l’intervento chirurgico potenzialmente curativo (Categorie 2-4).

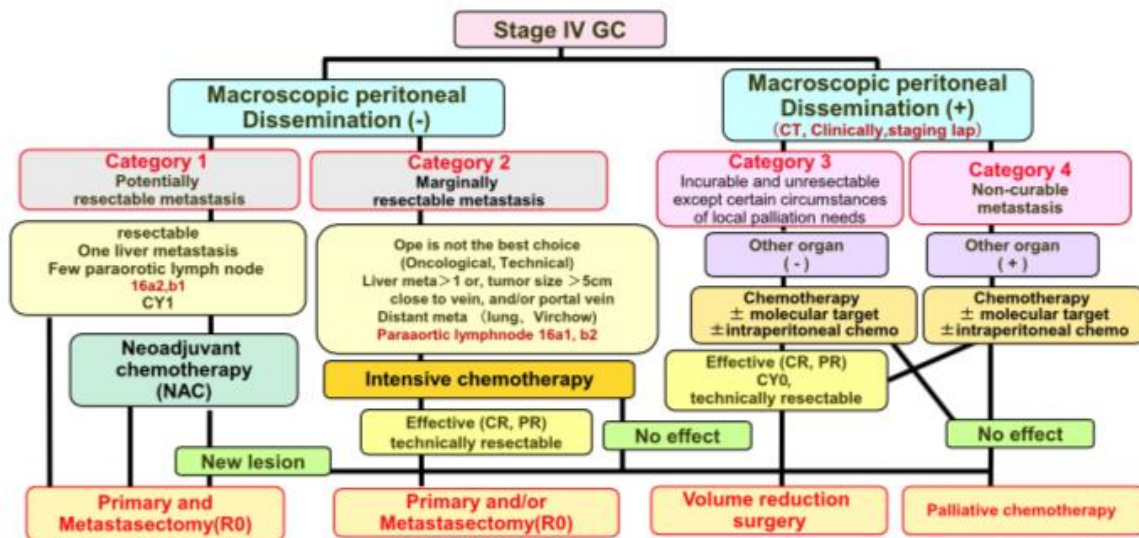


Figura 3: La classificazione in nuove categorie biologiche del cancro gastrico in stadio IV proposta da Yoshida et al (39)

Per quanto riguarda la radioterapia, molti studi hanno riportato l'efficacia della radioterapia nei pazienti con cancro gastrico in stadio IV. La radioterapia è condotta al fine di ridimensionare (downsize) o ristadiare (downstage) il tumore, e per consentire l'operabilità del tumore (76). La maggioranza dei pazienti è stata però definita come stadio IV considerando T4 N1-3 M0 o T1-3 N3 M0, in base alla 6^a edizione della classificazione TMN/UJCC. In altre parole, questi studi comprendevano molti pazienti con tumori localmente avanzati ma senza metastasi a distanza (M1). Con la 7^a edizione della classificazione TMN/UJCC, il ruolo della radioterapia nel trattamento del cancro gastrico in stadio IV è diminuito, perché le metastasi a distanza non sono un bersaglio per la radioterapia. L'obiettivo principale quindi della radioterapia è la palliazione dei sintomi. In particolare, la radioterapia è stata spesso applicata per controllare l'emorragia da cancro gastrico quando i pazienti non possono essere sottoposti a gastrectomia palliativa a causa delle condizioni generali scadute (77, 78). Asakura Et al. (79) ha concluso che la radioterapia con 30 Gy in 10 frazioni è adeguata per il trattamento del sanguinamento in pazienti con prognosi infausta. Come precedentemente detto, lo sviluppo di potenti agenti chemioterapici, associati alla radioterapia anche a scopo emostatico potrebbe in futuro diventare una potente strategia per i pazienti con T4 M1, in futuro.

Per concludere, le ultime linee-guida giapponesi sul cancro gastrico pubblicate a Gennaio 2018 descrivono in maniera più dettagliata rispetto alla versione precedente il trattamento dello stadio IV. Esse ribadiscono l'importanza della gestione multimodale di questi pazienti ed approfondendo nella sezione Q&A le possibili strategie terapeutiche per ciascuna delle categorie di metastasi presenti, basandosi sulle evidenze attualmente disponibili (80) (Figura 4).

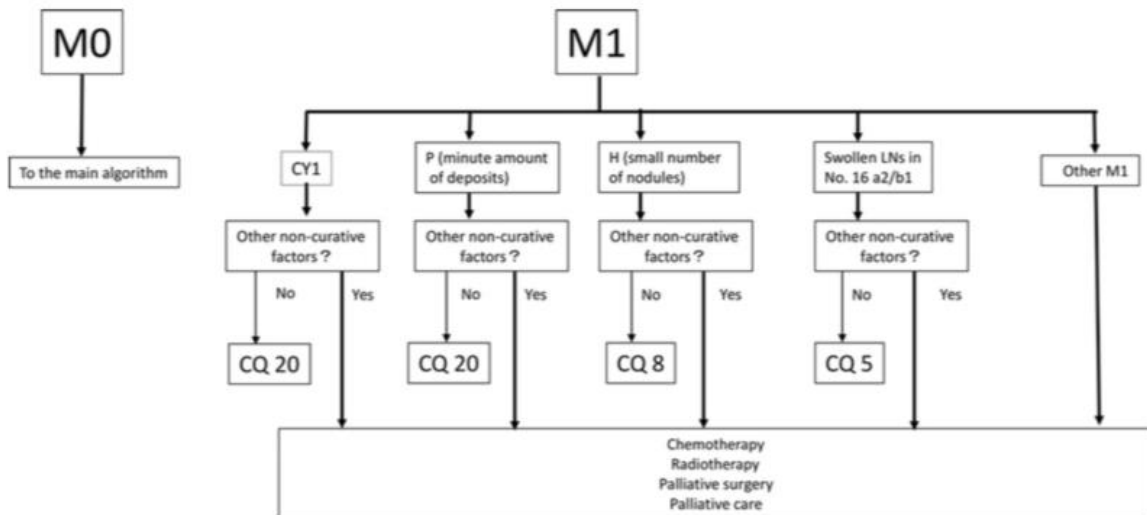


Figura 4: Algoritmo di trattamento del cancro gastrico M1 proposto nella versione 5 delle Japanese gastric cancer treatment guidelines. Per ogni categoria metastatica sono state poste precise domande e risposte cliniche basate sulle attuali evidenze (80)

SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo generale di questo lavoro è di descrivere l'effetto delle diverse strategie terapeutiche nei pazienti con neoplasia gastrica in stadio IV in termini di sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e tumore-specifica (Cancer-Specific Survival, CSS), analizzando i dati provenienti dall'ampio registro tumori SEER (Surveillance, Epidemiology, and end Results Database), individuando eventuali fattori prognostici.

L'obiettivo specifico è valutare il ruolo della gastrectomia, analizzando possibili differenze in base alla strategia terapeutica adottata, in particolare rispetto alla sequenza (prima: gastrectomia primaria; dopo: gastrectomia secondaria) con la chemioterapia.

MATERIALI E METODI

Sono stati considerati pazienti con diagnosi di cancro gastrico tra il 2004 e il 2015. Al momento dell'estrazione finale dei dati è stata utilizzata l'ultima versione disponibile del software SEER*Stat (Versione 8.3.5).

Il "SEER Program Coding and Staging Manual" e il "Research data record description" sono stati utilizzati per la codifica delle variabili utilizzate. Il software è stato utilizzato seguendo un apposito training e contattando il SEER*Stat Technical Support in caso di necessità.

I criteri di eleggibilità per questo studio sono stati:

- cancro gastrico (Primary Site-labeled = C16.1-Fundus of stomach, C16.2-Body of stomach, C16.3-Gastric antrum, C16.4-Pylorus, C16.5-Lesser curvature of stomach NOS, C16.6-Greater curvature of stomach NOS, C16.8-Overlapping lesion of stomach, C16.9-Stomach, NOS)
- stadio IV secondo l'8^a edizione dell'AJCC (M1)

I criteri di esclusione sono stati:

- tumori localizzati al cardias (C16.0-Cardia NOS esclusi)

I codici ICD-0-3 (8010/3-8015/3, 8020/3-8022/3, 8030/3-8035/3, 8041/3, 8043/3, 8050/3-8052/3, 8070/3-8078/3, 8140/3-8145/3, 8147/3, 8210/3-8211/3, 8214/3, 8220/3, 8221/3, 8230/3-8231/3, 8255/3, 8260/3-8263/3, 8310/3, 8323/3, 8480/3, 8481/3, 8490/3, 8510/3, 8560/3, 8562/3, 8570/3-8576/3, 8980/3-8982/3), sono stati utilizzati per identificare solo i casi di adenocarcinoma gastrico eliminando altri tumori gastrici.

Visto il cambiamento nella definizione di stadio IV tra la 6^a e 7^a/8^a edizione della stadiazione AJCC, la ricerca è stata impostata sul parametro "M1". Quest'ultimo oltre ad essere comune fra le ultime due edizioni, in quanto assegnato in caso di metastasi a distanza, è il fattore che definisce attualmente lo stadio IV.

Le variabili in uscita, individuate per l'estrazione dei dati sono state:

- ✓ **Patient_ID:** identificativo paziente
- ✓ **Year_of_birth:** anno di nascita paziente
- ✓ **Year_of_diagnosis:** anno in cui è stato diagnosticato il tumore
- ✓ **Age_at_diagnosis:** età paziente alla diagnosi
- ✓ **Sex:** sesso
- ✓ **Race_recode_W_B_AI_API:** razza
- ✓ **Race_ethnicity:** razza/etnia
- ✓ **Marital_status_at_diagnosis:** stato civile

- ✓ **Gastrectomy_performed_Y_N:** paziente sottoposto a resezione gastrica (Yes / No)
- ✓ **Type_gastrectomy:** tipo di resezione gastrica effettuata (Parziale / Totale / Nessuna resezione)
- ✓ **Gastrectomy_and_Chemotherapy:** suddivisione dei pazienti in base al trattamento
 - Gastrectomy+CH: paziente sottoposto a resezione gastrica e chemioterapia
 - Chemotherapy alone: paziente sottoposto solo a chemioterapia
 - Gastrectomy alone: paziente sottoposto solo a resezione gastrica
 - No treatments: paziente sottoposto solo a terapia di supporto
- ✓ **GROUPS_based_on_chemotherapy_timing:** considera anche il timing di somministrazione della chemioterapia quando associata a resezione gastrica (prima o dopo la gastrectomia):
 - Primary gastrectomy: paziente sottoposto prima a resezione gastrica e dopo a chemioterapia
 - Secondary gastrectomy: paziente sottoposto prima a chemioterapia e poi a resezione gastrica
 - Chemotherapy alone: paziente sottoposto solo a chemioterapia
 - Gastrectomy alone: paziente sottoposto solo a resezione gastrica
 - No treatments: paziente sottoposto solo a terapia di supporto
- ✓ **Chemotherapy_Y_N:** paziente sottoposto a chemioterapia (Yes / No)
- ✓ **Radiotherapy_Y_N:** paziente sottoposto a radioterapia (Yes / No)
- ✓ **Radiation_type:** tipo di trattamento radioterapico quando effettuato
- ✓ **Radiation_sequence_with_surgery:** timing radioterapia, rispetto a chirurgia, quando effettuata
- ✓ **Reason_no_cancer_directed_surgery:** motivo non somministrazione terapia chirurgica
- ✓ **Primary_Site_labeled:** localizzazione del tumore gastrico
- ✓ **ICDO3_Hist_behav:** tipo istologico
- ✓ **Grade:** grado del tumore
- ✓ **Number_of_nodes_examined:** numero di linfonodi analizzati
- ✓ **Number_positive_nodes:** numero di linfonodi risultati positivi all'analisi istopatologica

- ✓ **Size_tumor:** dimensioni del tumore in cm (linitis plastica = lesione diffusa e coinvolgente tutto lo stomaco)
- ✓ **Metastatic_spread:** diffusione metastatica
 - Distant lymphnodes: evidenza di lesioni metastatiche coinvolgenti solo linfonodi a distanza
 - Distant metastasis: evidenza di lesioni metastatiche coinvolgenti organi a distanza
 - Distant nodes + metastasis: evidenza di lesioni metastatiche coinvolgenti sia linfonodi che organi a distanza
- ✓ **T_stage_7ed:** stadiazione (sistema TNM 7a edizione), parametro T
- ✓ **N_stage_7ed:** stadiazione (sistema TNM 7a edizione), parametro N
- ✓ **Survival_months:** sopravvivenza in mesi
- ✓ **Vital_status_recode_study_cutoff_used:** status del paziente
- ✓ **SEER_cause_specific_death_classification:** classificazione del SEER database sulla causa di morte
- ✓ **SEER_other_cause_of_death_classification:** altra classificazione del SEER database sulla causa di morte
- ✓ **COD_to_site_recode:** specifiche sulla causa di morte

Determinazione del T, N, ricodifica dei trattamenti

Per la stadiazione del parametro T è stata utilizzata la variabile “T 7th edition”. Quando “Blank” sostituito con valori da conversione della variabile “CS extension”.

Per la stadiazione del parametro N è stata utilizzata la variabile “N 7th edition”. Quando “Blank” sostituito con valori da conversione della variabile “N 6th edition”. Per la conversione di N1 secondo la 6th edition sono stati utilizzati nell’ordine le variabili: “CS Lymph nodes”, “CS site-specific factor 1”, “regional nodes positives”. Quando non risolutivi, N1 secondo la 6th edition è stato convertito in N1 secondo 7th edition per variabile “site-specific factor 1” con code 000 e in N2 7th edition per variabile “site-specific factor 1” con code 400, 988, 999.

Tali variabili possono essere considerate anche come T e N secondo l’8° edizione non essendo variati le loro definizioni dalla 7 edizione.

I pazienti sottoposti a chirurgia sono stati divisi in pazienti sottoposti a gastrectomia totale (utilizzati i codici: 40, 41, 42, 50, 52, 62) e parziale (utilizzati i codici: 30, 31, 32, 33, 51, 60, 61, 63). Successivamente, utilizzando le variabili “Gastrectomy performed”,

“Chemotherapy recode” e “Radiation recode” i pazienti sono stati riclassificati valutando le possibili alternative terapeutiche (chemioterapia, radioterapia e chirurgia come singoli trattamenti o combinati tra loro). I pazienti che non sono stati oggetto di alcun trattamento sono stati considerati nel gruppo “terapia di supporto”. Un’ulteriore classificazione dei pazienti è stata resa possibile tramite le variabili “CS Tumor Size/Ext Eval (2004+)” e “CS Reg Node Eval (2004+)”, che forniscono informazioni sulla modalità di valutazione dello staging dei pazienti. Queste risultano estremamente importanti perché sono in grado di discriminare quei pazienti che sono stati sottoposti ad un trattamento medico prima della chirurgia. In particolare i codici “5 - 6” sono stati utilizzati per questa selezione. Sono stati quindi individuati un gruppo di pazienti sottoposto a chemioterapia prima della gastrectomia (gastrectomia secondaria) e un altro gruppo in cui la chemioterapia è stata eseguita in successione rispetto all’intervento chirurgico (gastrectomia primaria).

Analisi Statistica

Sono state utilizzate statistiche descrittive per riassumere le caratteristiche demografiche e clinicopatologiche del campione analizzato. La sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e la Sopravvivenza cancro-specifica (Cancer Specific Survival, CSS) sono state calcolate con il metodo di Kaplan-Meier. Il test log-rank è stato utilizzato per il confronto tra gruppi. L’analisi univariata e multivariata di Cox mediante regressione “stepwise” (forward selection) è stata utilizzata per stabilire l’effetto prognostico delle variabili per OS e CSS, calcolando l’Hazard Risk (HR) con intervallo di confidenza al 95% (95% CI). Limiti di ingresso ed uscita sono stati rispettivamente $p = 0.05$ e $p = 0.10$. La significatività statistica è stata definita per un valore di $p=0.05$.

Per riesaminare l’effetto della gastrectomia primaria vs secondaria è stato eseguito un propensity score matching (PSM) (81, 82), eliminando potenziali fattori confondenti nella selezione dei pazienti. Le covariate utilizzate sono state: età, sesso, razza, istologia, sede della neoplasia e tipo di metastasi alla diagnosi. I pazienti sono stati appaiati con un rapporto 1:1. L’equilibrio tra i due gruppi è stato testato utilizzando La misura di squilibrio L1 proposta da Iacus et al. (83, 84). Tutte le analisi sono state effettuate con SPSS (21.0).

RISULTATI

Campione analizzato

Lo schema utilizzato ha permesso l'estrazione dei dati di 16596 pazienti trattati in Istituti statunitensi fra il 2004 e il 2015. L'età media alla diagnosi è risultata 65 ± 15 anni. Il 43% dei pazienti è di sesso femminile, il 57% maschile. Ulteriori caratteristiche clinicopatologiche sono riportati in Tabella 2.

Caratteristiche	Totale (n=16596)
Anno della diagnosi	
2004-2006	4037 (24.3%)
2007-2010	5493 (33.1%)
2011-2015	7066 (42.6%)
Sesso	
M	9454 (57%)
F	7142 (43%)
Età	
<65	7646 (46.1%)
≥65	8950 (53.9%)
Razza	
Bianchi	11108 (67%)
Neri	2684 (16.3%)
Altro	2748 (16.7%)
Stato civile	
Sposato	9208 (55.4%)
Non sposato	6681 (40.3%)
NR	707 (4.3%)
Stato assicurativo	
Assicurato	11533(69.5)
Non assicurato	4676 (28.7)
NR	296 (1.8)

Tabella 2: dati generali del campione analizzato. NR: non riportato

Caratteristiche tumorali

La localizzazione tumorale (Tabella 3) mostra una maggiore localizzazione a livello antropiloro (n=4026; 24.2%), lesioni sovrapposte interessanti più settori gastrici sono riportate in 2191 (13.2%) pazienti.

Riguardo l'istologia, in molti casi (8912 pazienti) risulta un adenocarcinoma/carcinoma "NAS" (Non altrimenti specificato, 53.7%) in quanto il dato è limitato nella maggioranza dei casi alla sola analisi biptica che quindi potrebbe non aver permesso una più precisa definizione. Quando specificato, si è evidenziata un'elevata prevalenza dei carcinomi indifferenziati, in particolare dell'adenocarcinoma a cellule ad anello con castone, diagnosticato in 4387 pazienti (26.4% del campione complessivo).

I dati disponibili hanno evidenziato un'alta prevalenza di un grading elevato (G 3-4) nel 59.8% (n=9925) dei casi, mentre carcinomi da ben a moderatamente differenziati (G 1-2) sono 15.5% (n=2571) dei casi. Nel 24.7% (n=4100) la precisa determinazione del grading non è stata riportata. In base alla classificazione TNM 8^a edizione si è rilevato un tasso maggiore di T3-4 (n=6665; 40.2% sul totale e 67,5% escludendo i tumori stadiati come Tx) e di N+ (6504/16596; 39.2%), di cui 5211 pazienti sono risultati N1-2 (31.4% del totale e 42.5% escludendo i pazienti stadiati come NX). Per quanto riguarda lo stato di diffusione metastatica, 12421 pazienti (74.8%) hanno mostrato alla diagnosi la presenza di metastasi a distanza, 1478 pazienti (8.9%) la presenza di metastasi linfonodali a distanza e nei rimanenti 2697 casi (16.3%) la presenza sia di linfonodi che metastasi a distanza.

Caratteristiche	Totale (n=16596)
Sede	
Fondo-corpo	3345 (20.2%)
Antro-piloro	4026 (24.2%)
Lesione sovrapposta	2191 (13.2%)
Stomaco, NAS	7034 (42.4%)
Istologia	
Adenocarcinoma/Carcinoma NAS	8912 (53.7%)
Adenocarcinoma cellule ad anello con castone	4387 (26.4%)
Adenocarcinoma tipo intestinale	1113 (6.7%)
Adenocarcinoma tipo diffuso	751 (4.5%)
Linite plastica	220 (1.3%)
Altro	1213 (7.3%)
Grading	
G1-G2	2571 (15.5%)
G3-G4	9925 (59.8%)
NR	4100 (24.7%)
T, 8th ed	
T1-T2	3195 (19.3%)
T3-T4	6665 (40.1%)
TX	6736 (40.6%)
N, 8th ed	
N0	5744 (34.6%)
N1-2	5211 (31.4%)
N3	1293 (7.8%)
NX	4348 (26.2%)
Diffusione metastatica	
Linfonodi a distanza	1478 (8.9%)
Linfonodi a distanza+ metastasi	2697 (16.3%)
Metastasi a distanza	12421 (74.8%)

Tabella 3: Caratteristiche tumorali del campione analizzato. NAS: non altrimenti specificato, NR: non riportato

Trattamenti

Complessivamente il 56.1% dei pazienti (n=9314) è stato sottoposto a terapie oncologiche comprendenti chemioterapia, chirurgia, radioterapia o trattamenti in combinazione (Tabella 4).

Caratteristiche	Totale (n=16596)
Terapia di supporto	
Si	7282 (43.9%)
No	9314 (56.1%)
Chirurgia	
No	14101 (85%)
Parziale	1840 (11.1%)
Totale	655 (3.9%)
Numero linfonodi asportati	
0	13511 (81.4%)
≤15	1527 (9.2)
>16	938 (5.7)
NR	620 (3.7)
Chemioterapia	
No	8526 (48.6%)
Si	8070 (51.4%)
Radioterapia	
No	14917 (89.8%)
Si	1679 (10.2%)
Timing Gastrectomia/Chemioterapia	
Terapia di supporto	7282 (43.9)
Chemioterapia +/- RT	6819 (41.1%)
Gastrectomia	1244 (7.5%)
Gastrectomia primaria	1031 (6.2%)
Gastrectomia secondaria	220 (1.3%)

Tabella 4: Trattamenti eseguiti. NR: non riportato

La chemioterapia risulta essere la terapia più frequentemente somministrata, in 8070 casi (51.4% sul totale), come monoterapia in 5946 casi (35.8%). Nel 15% (2495 pazienti) dei casi, i pazienti sono stati sottoposti a un trattamento chirurgico che è consistito in una gastrectomia parziale in 1840 casi (73.75% dei pazienti operati) e in una gastrectomia totale nei rimanenti 655 casi (26.25% dei pazienti operati). Quando sottoposti a chirurgia, un'adeguata linfadenectomia (almeno 16 linfonodi) è stata eseguita in 938 pazienti (37.6% dei pazienti sottoposti a chirurgia, 5.7% della popolazione globale dello studio; Tabella 4).

Il registro SEER permette inoltre di individuare l'ordine dei trattamenti effettuati e in particolare se una procedura chirurgica è stata preceduta da un trattamento chemioterapico. Visto l'attuale dibattito riguardante il timing chemioterapia – chirurgia, una terapia combinata è stata eseguita in 1251 casi (7.5% del totale) con una sequenza Chirurgia/CHT (gastrectomia primaria) in 1031 pazienti (6.2%) e CHT/Chirurgia (gastrectomia secondaria)

in 220 pazienti (1.3%). La radioterapia è stata utilizzata complessivamente nel 10.2% dei casi, prevalentemente all'interno di un trattamento multimodale (n=1149/1679, 68.4%).

Tra i pazienti non sottoposti a intervento chirurgico, la chirurgia era stata raccomandata in 625 pazienti ma non è stata eseguita per rifiuto del paziente in 165 casi (1.19%) oppure per altri motivi non noti in 460 casi (3.32%), mentre 48 pazienti (0.35%) sono deceduti prima che l'intervento chirurgico fosse proposto (Figura 5).

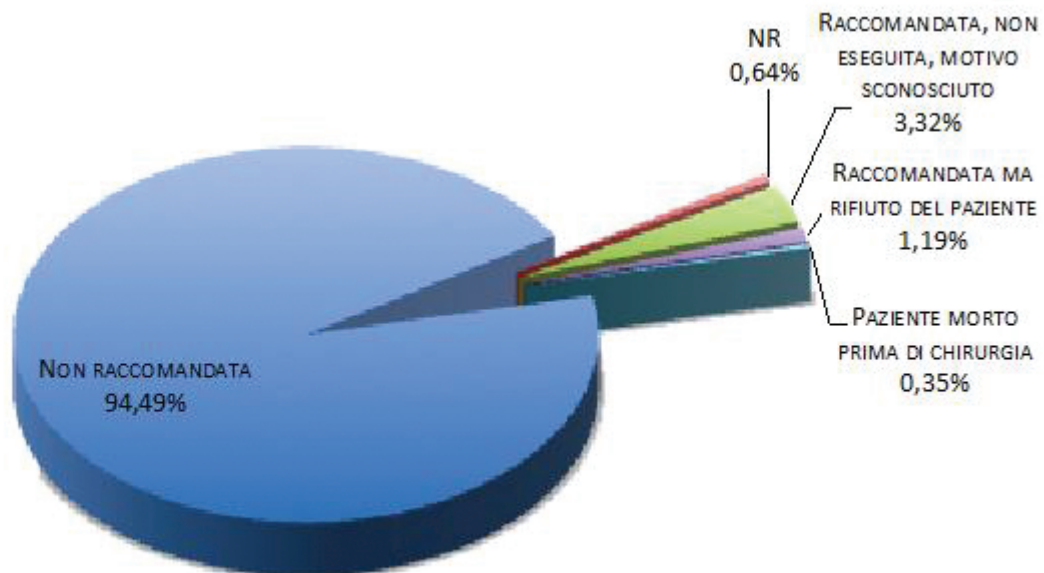


Figura 5: Motivo del mancato intervento chirurgico . NR: non riportato

Sopravvivenze generali nel periodo di studio

Con un follow-up mediano di 5 mesi (1-142 mesi), la sopravvivenza globale (OS) media e mediana del campione di pazienti analizzato è risultata essere di 11.6 mesi (IC 95% 11.2-12.1) e di 5 mesi (IC 95% 4.8 – 5.2) rispettivamente (Figura 6). La sopravvivenza tumore-specifica (CSS) media e mediana è stata di 13.3 mesi (IC 95% 12.7-13.9) e 6 mesi (IC 95% 5.8-6.2) rispettivamente (Figura 7).

L'analisi complessiva del presente campione di pazienti ha evidenziato un tasso di mortalità del cancro gastrico in stadio IV pari all'89.7%. Le morti attribuibili al tumore sono state 9706, 84.3% del totale dei decessi. Dividendo i pazienti in base al periodo temporale di diagnosi, i pazienti con diagnosi effettuata nel periodo più recente (2011-2015) hanno mostrato una OS (Figura 8) ed una CSS mediana significativamente più alta ($p < 0.001$; Tabella 5 - Figura 8).

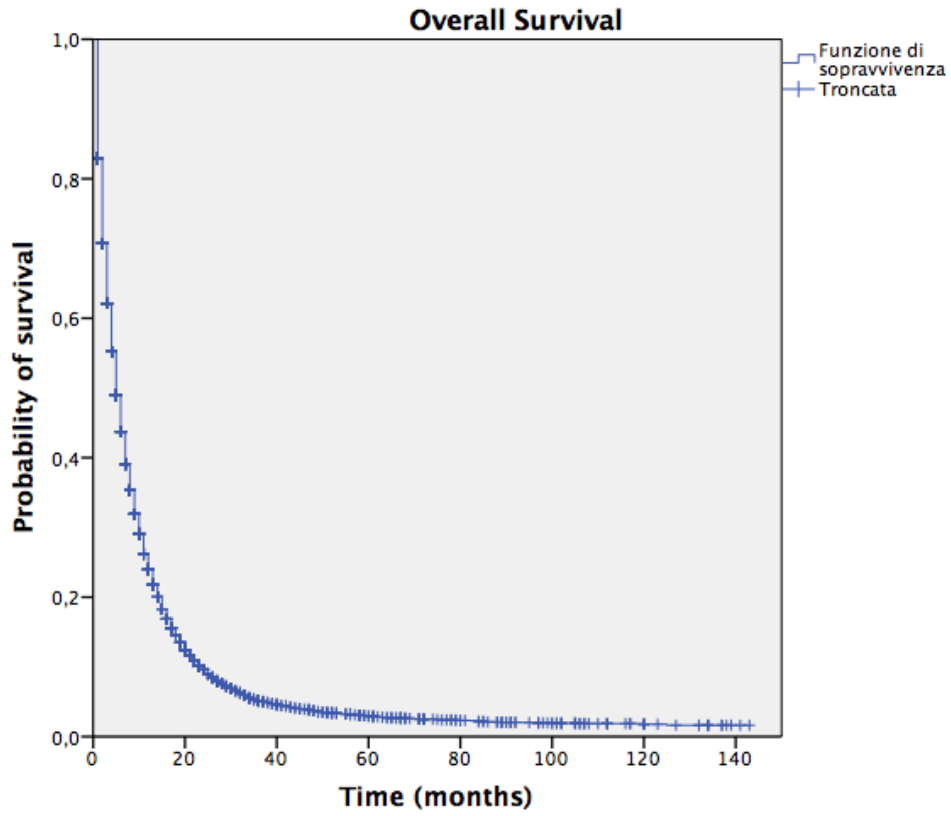


Figura 6: Curva di Kaplan-Meier di OS

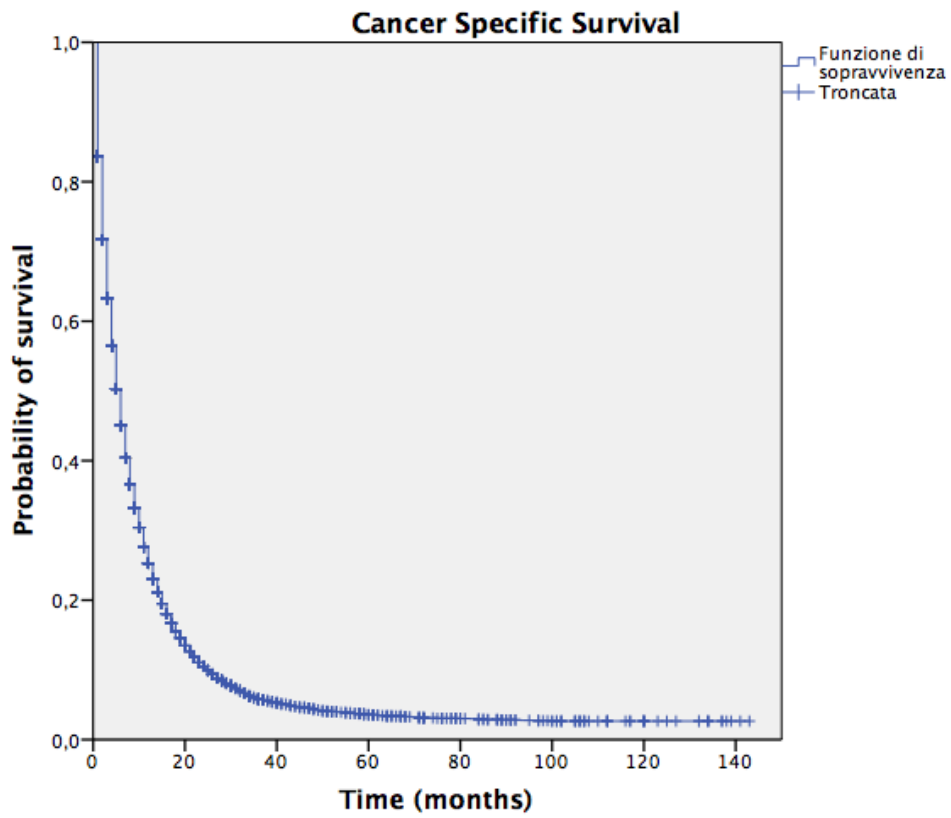


Figura 7: Curva di Kaplan-Meier di CSS

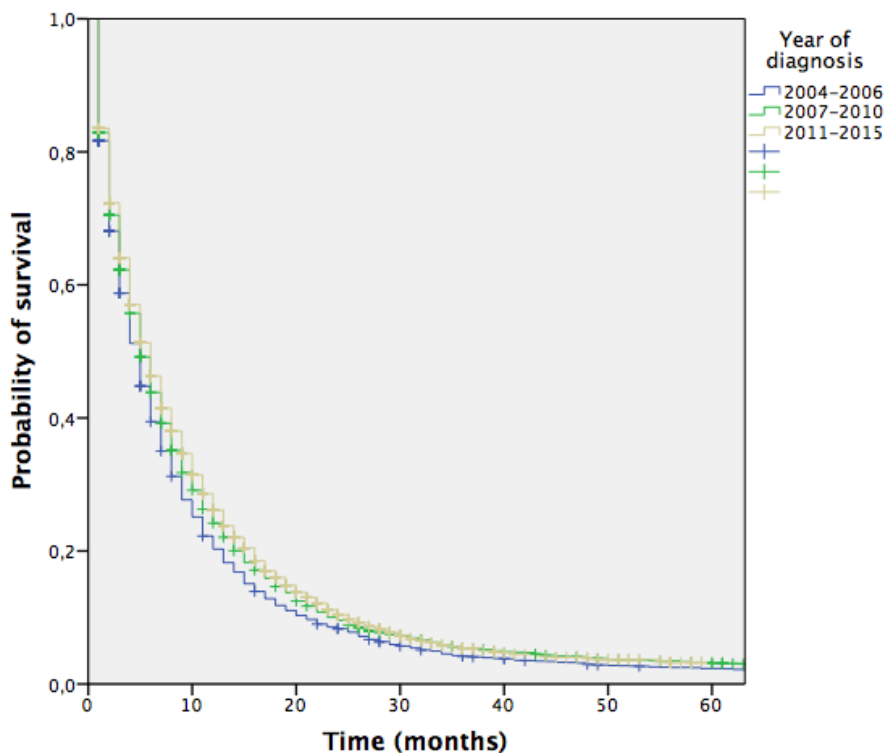


Figura 8: Curva di Kaplan-Meier di OS per periodi temporali ($p < 0.0001$)

Strategie terapeutiche e sopravvivenze

Analizzando i vari trattamenti, la differenza in termini di sopravvivenza mediana sia OS che CSS è risultata statisticamente significativa tra i pazienti che sono stati sottoposti ad uno dei trattamenti disponibili (chemioterapia, chirurgia, radioterapia, Tabella 5). Dall'analisi emerge che il trattamento chirurgico è quello che garantisce una migliore sopravvivenza mediana sia globale (10 mesi; IC95%: 9.4-10.7; $p < 0.001$, Figura 9) che tumore-specifica (11 mesi; IC95%: 10.3-11.7, $p < 0.001$) indipendentemente dall'esecuzione di una gastrectomia parziale o totale, la cui differenza in termini di sopravvivenza è risultata statisticamente non significativa (OS $p = 0.453$; CSS $p = 0.549$, Tabella 5).

Successivamente, valutando i pazienti nei quali è stato possibile un management combinato, la sopravvivenza era migliore quando la gastrectomia (primaria o secondaria) era parte integrante del trattamento multimodale. La sopravvivenza mediana globale era statisticamente migliore nei pazienti sottoposti a gastrectomia secondaria (15 mesi; IC95%: 12.7-17.3; $p < 0.001$, Tabella 5 - Figura 10) rispetto ai pazienti sottoposti a gastrectomia primaria (13 mesi; IC95%: 11.9-14), chemioterapia +/- RT (7 mesi; IC95%: 6.8-7.2), sola chirurgia (6 mesi; IC95%: 5.3-6.7) e terapia di supporto (2 mesi; IC95%: 1.9-2.1). I tassi di sopravvivenza tumore-specifica hanno mostrato simili differenze statisticamente significative (Tabella 5 - Figura 11).

	OS mediana, mesi (IC 95%)	<i>p</i>	CSS mediana, mesi (IC 95%)	<i>p</i>
Anno di diagnosi		<0.001		<0.001
2004-2006	5 (4.7-5.3)		5 (4.7-5.3)	
2007-2010	5 (4.7-5.3)		6 (5.7-6.3)	
2011-2015	6 (5.7-6.3)		6 (5.7-6.3)	
Terapia di supporto		<0.001		<0.001
Si	2 (1.9-2)		2 (1.9-2)	
No	8 (7.7-8.2)		8 (7.7-8.2)	
Chirurgia		<0.001		<0.001
Si	10 (9.4-10.7)		11 (10.3-11.7)	
No	5 (4.9-5.1)		5 (4.8-5.2)	
Chemioterapia		<0.001		<0.001
Si	8 (7.8-8.2)		8 (7.7-8.3)	
No	2 (1.9-2.1)		3 (2.9-3.1)	
Radioterapia		<0.001		0.002
Si	6 (5.5-6.5)		6 (5.5-6.5)	
No	5 (4.8-5.2)		6 (5.8-6.2)	
Timing del trattamento		<0.001		<0.001
Terapia di supporto	2 (1.9-2.1)		2 (1.9-2.1)	
CHT +/- RT	7 (6.8-7.2)		7 (6.8-7.2)	
Gastrectomia	6 (5.3-6.7)		6 (5.3-6.7)	
Gastrectomia primaria	13 (11.9-14.0)		14 (12.9-15.1)	
Gastrectomia secondaria	15 (12.7-17.3)		16 (13.6-18.4)	
Tipo di gastrectomia		0.453		0.549
Totale	10 (8.9-11.1)		11 (9.9-10.1)	
Parziale	10 (9.2-10.8)		11 (10.1-11.9)	

Tabella 5: Stima della sopravvivenza nei diversi gruppi

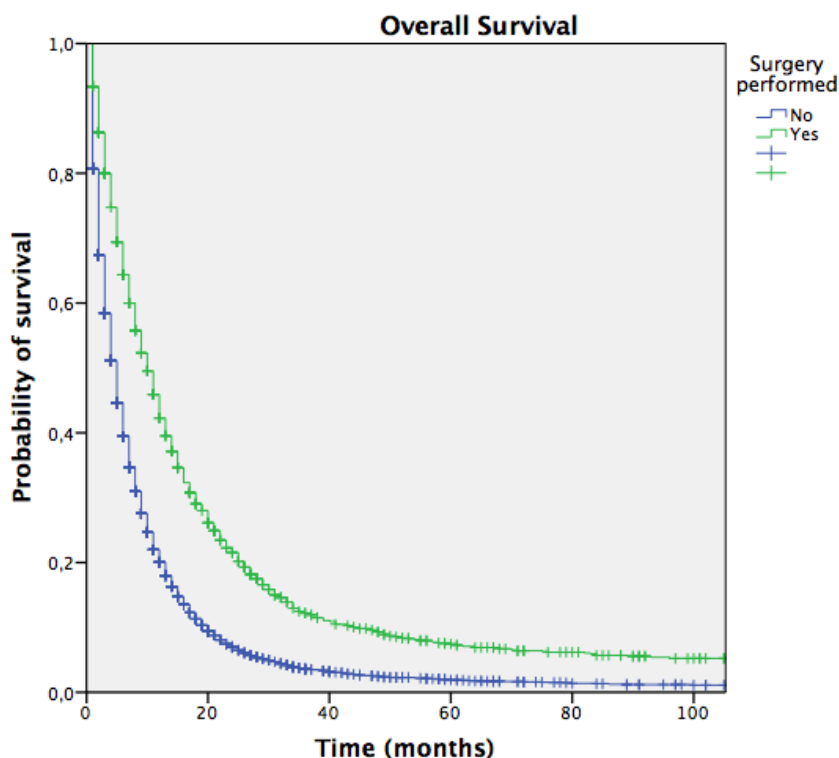


Figura 9: Curve di Kaplan-Meier di OS confrontando chirurgia vs no chirurgia ($p < 0.0001$)

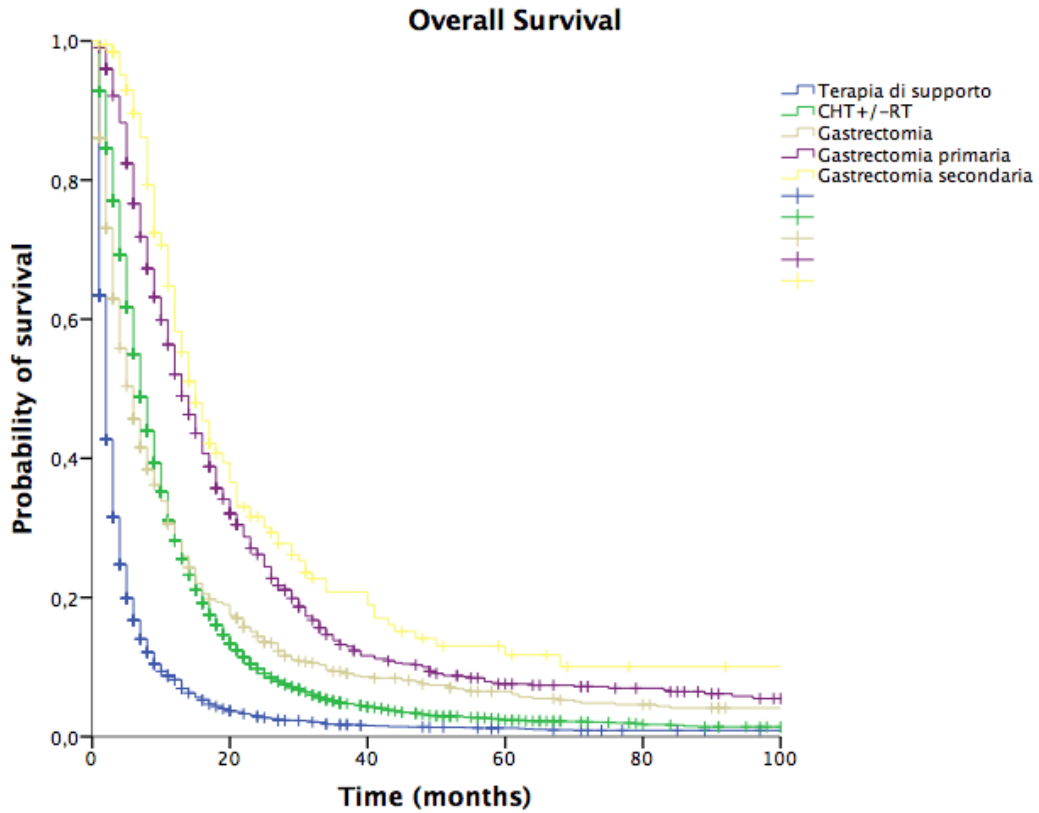


Figura 10: Curve di Kaplan-Meier di OS in base ai al tipo di trattamento ($p < 0.001$)

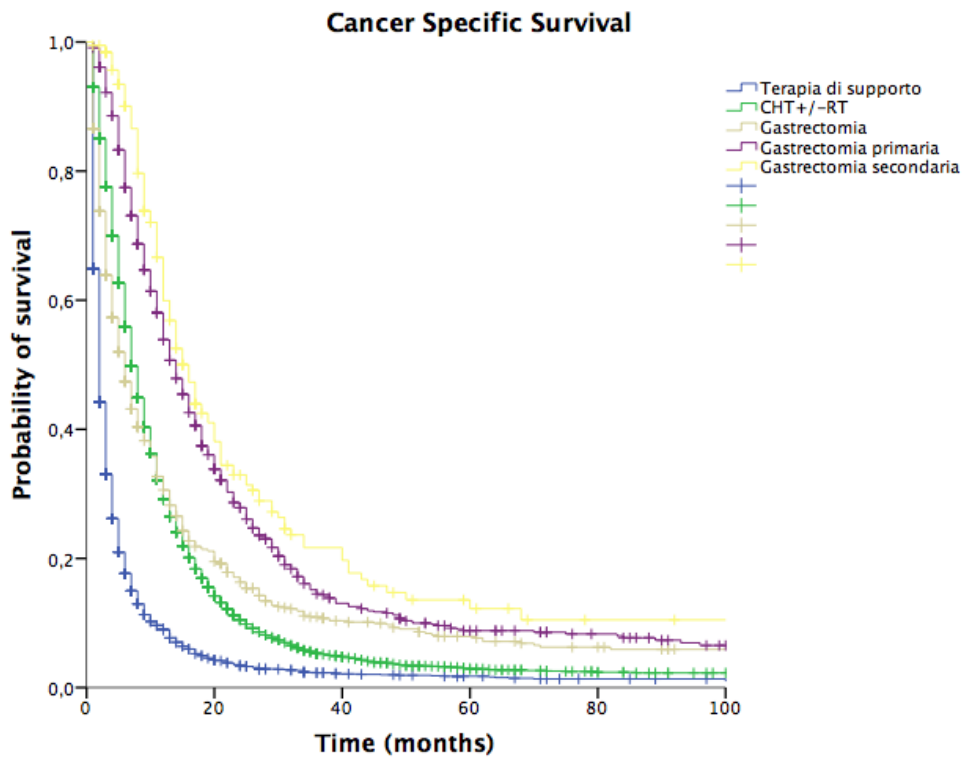


Figura 11: Curve di Kaplan-Meier di CSS in base ai al tipo di trattamento ($p < 0.001$)

Analisi univariata e multivariata

L'analisi univariata ha evidenziato come il tipo di trattamento influenza significativamente la prognosi dei pazienti affetti da neoplasia dello stomaco metastatica in termini di sopravvivenza globale (OS) e tumore-specifica (CSS). La gastrectomia secondaria ha mostrato essere il trattamento più efficace in termini di OS (HR=0.22, IC95% 0.18-0.26, $p<0.001$; Tabella 6) e di CSS (HR=0.22, IC95% 0.19-0.26, $p<0.001$; Tabella 7). Altri fattori prognostici sono stati: il periodo di diagnosi, l'età, la razza, lo stato civile e assicurativo, la sede della neoplasia, l'istologia, il parametro T, il parametro N, il grading, il grado di diffusione metastatica e il numero di linfonodi asportati. L'analisi multivariata ha confermato la gastrectomia secondaria come fattore prognostico più importante sia per OS (HR=0.27, IC95% 0.22-0.36, $p<0.001$) che per CSS (HR=0.28, IC95% 0.23-0.35, $p<0.001$). Una linfadenectomia di più di 16 linfonodi è risultata correlata ad una migliore OS (HR=0.62, IC95% 0.53-0.72) e CSS (HR=0.60, IC95% 0.51-0.70) di questi pazienti. Altri fattori quali il periodo di diagnosi, l'età, il parametro T, il parametro N, l'istologia, il grading, il grado di diffusione metastatica sono stati confermati all'analisi multivariata come fattori prognostici significativi di sopravvivenza globale e tumore-specifica (Tabelle 6-7).

Variabile	Univariata		Multivariata*n=8389	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Anno della diagnosi				
2004-2006	r.c.		r.c.	
2007-2010	0.91 (0.87-0.96)	<0.001	0.93 (0.88-0.99)	0.018
2011-2015	0.87 (0.83-0.91)	<0.001	0.90 (0.85-0.95)	<0.001
Sesso				
M	r.c.			
F	0.99 (0.95-1.03)	0.678		
Età				
<65 aa	r.c.		r.c.	
≥65 aa	1.26 (1.21-1.31)	<0.001	1.13 (1.08-1.19)	<0.001
Razza				
Bianco	r.c.			
Nero	0.98 (0.93-1.04)	0.509		
Altro	0.92 (0.88-0.97)	0.002		
Stato civile				
Non sposato	r.c.			
Sposato	0.88 (0.84-0.92)	<0.001		
Stato assicurativo				
Assicurato	r.c.			
Non assicurato	1.10 (1.05-1.15)	<0.001		
Sede				
Fundo-corpo	r.c.			
Antro-piloro	0.95 (0.90-1.01)	0.107		
Lesione sovrapposta	1.10 (1.03-1.17)	0.008		
Stomaco, NAS	1.10 (1.04-1.16)	0.010		
Istologia				
Adenocarcinoma/Carcinoma NAS	r.c.		r.c.	
Cellule ad anello con castone	0.97 (0.93-1.01)	0.172	1.02 (0.96-1.08)	0.547
Linite plastica	1.16 (0.99-1.36)	0.076	1.22 (1.00-1.48)	0.046
Adenocarcinoma tipo intestinale	0.78 (0.72-0.84)	<0.001	0.90 (0.82-0.98)	0.020
Adenocarcinoma tipo diffuso	0.83 (0.76-0.91)	<0.001	0.94 (0.84-1.04)	0.237
Altro	0.86 (0.80-0.93)	<0.001	0.91 (0.83-1.00)	0.047
T, 8th edizione				
Tx	r.c.		r.c.	
T1-2	0.83 (0.78-0.87)	<0.001	0.92 (0.86-0.98)	0.013
T3-4	0.77 (0.74-0.81)	<0.001	1.04 (0.98-1.10)	0.234
N, 8th edizione				
N0	r.c.		r.c.	
N1-2	0.87 (0.83-0.91)	<0.001	0.99 (0.94-1.05)	0.801
N3	0.73 (0.68-0.78)	<0.001	1.34 (1.21-1.49)	<0.001
Nx	1.23 (1.16-1.29)	<0.001	1.08 (1.01-1.15)	0.023
Grading				
G1-2	r.c.		r.c.	
G3-4	1.17 (1.10-1.23)	<0.001	1.30 (1.22-1.38)	<0.001
Diffusione metastatica				
Linfonodi a distanza	r.c.		r.c.	
Metastasi a distanza	1.37 (1.28-1.47)	<0.001	1.28 (1.18-1.38)	<0.001
Linfonodi a distanza + metastasi	1.50 (1.38-1.62)	<0.001	1.45 (1.32-1.59)	<0.001
Numero linfonodi asportati				
0	r.c.		r.c.	
1-15	0.63 (0.59-0.67)	<0.001	0.76 (0.68-0.86)	<0.001
16+	0.52 (0.48-0.56)	<0.001	0.62 (0.53-0.72)	<0.001
Trattamento				
Terapia di supporto	r.c.		r.c.	
Chemioterapia +/- Radioterapia	0.43 (0.42-0.45)	<0.001	0.41 (0.39-0.44)	<0.001
Gastrectomia	0.43 (0.40-0.47)	<0.001	0.50 (0.43-0.57)	<0.001
Gastrectomia primaria	0.27 (0.25-0.29)	<0.001	0.31 (0.27-0.36)	<0.001
Gastrectomia secondaria	0.22 (0.18-0.26)	<0.001	0.27 (0.22-0.34)	<0.001

Tabella: Analisi uni e multivariata per sopravvivenza globale (OS). *modello di selezione forward

Variabile	Univariata		Multivariata*n=8204	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Anno della diagnosi				
2004-2006	r.c.		r.c.	
2007-2010	0.90 (0.86-0.95)	<0.001	0.91 (0.86-0.97)	0.003
2011-2015	0.86 (0.81-0.90)	<0.001	0.87 (0.82-0.93)	<0.001
Sesso				
M	r.c.			
F	0.99 (0.95-1.03)	0.691		
Età				
<65 aa	r.c.		r.c.	
≥65 aa	1.23 (1.18-1.28)	<0.001	1.10 (1.05-1.16)	<0.001
Razza				
Bianco	r.c.			
Nero	0.96 (0.91-1.02)	0.147		
Altro	0.93 (0.88-0.98)	0.005		
Stato civile				
Non sposato	r.c.			
Sposato	0.88 (0.85-0.92)	<0.001		
Stato assicurativo				
Assicurato	r.c.			
Non assicurato	1.12 (1.07-1.17)	<0.001		
Sede				
Fundo-corpo	r.c.			
Antro-piloro	0.96 (0.90-1.02)	0.145		
Lesione sovrapposta	1.10 (1.03-1.18)	0.008		
Stomaco, NAS	1.10 (1.04-1.16)	0.001		
Istologia				
Adenocarcinoma/Carcinoma NAS	r.c.		r.c.	
Cellule ad anello con castone	0.98 (0.93-1.02)	0.329	1.02 (0.96-1.08)	0.623
Linite plastica	1.13 (0.96-1.34)	0.149	1.18 (0.97-1.45)	0.104
Adenocarcinoma tipo intestinale	0.77 (0.71-0.83)	<0.001	0.89 (0.81-0.98)	0.016
Adenocarcinoma tipo diffuso	0.83 (0.75-0.91)	<0.001	0.93 (0.83-1.04)	0.194
Altro	0.87 (0.80-0.94)	0.001	0.91 (0.83-1.00)	0.066
T, 8th edizione				
Tx	r.c.			
T1-2	0.82 (0.78-0.87)	<0.001		
T3-4	0.77 (0.74-0.81)	<0.001		
N, 8th edizione				
N0	r.c.		r.c.	
N1-2	0.87 (0.82-0.91)	<0.001	0.99 (0.93-1.05)	0.761
N3	0.73 (0.68-0.78)	<0.001	1.37 (1.23-1.52)	<0.001
Nx	1.24 (1.18-1.30)	<0.001	1.07 (1.00-1.15)	0.047
Grading				
G1-2	r.c.	<0.001	r.c.	
G3-4	1.18 (1.12-1.25)		1.32 (1.24-1.40)	<0.001
Diffusione metastatica				
Linfonodi a distanza	r.c.		r.c.	
Metastasi a distanza	1.41 (1.31-1.52)	<0.001	1.30 (1.20-1.41)	<0.001
Linfonodi a distanza + metastasi	1.55 (1.42-1.68)	<0.001	1.49 (1.35-1.64)	<0.001
Numero linfonodi asportati				
0	r.c.		r.c.	
1-15	0.62 (0.58-0.66)	<0.001	0.74 (0.65-0.84)	<0.001
16+	0.51 (0.47-0.56)	<0.001	0.60 (0.51-0.70)	<0.001
Trattamento				
Terapia di supporto	r.c.			
Chemioterapia +/- Radioterapia	0.44 (0.42-0.46)	<0.001	0.41 (0.39-0.44)	<0.001
Gastrectomia	0.43 (0.39-0.46)	<0.001	0.49 (0.43-0.57)	<0.001
Gastrectomia primaria	0.27 (0.25-0.29)	<0.001	0.31 (0.27-0.36)	<0.001
Gastrectomia secondaria	0.22 (0.19-0.26)	<0.001	0.28 (0.23-0.35)	<0.001

Tabella 7: Analisi uni e multivariata per sopravvivenza tumore specifica (CSS). *modello di selezione forward

Analisi case-matched mediante Propensity Score Matching (PSM)

Il PSM ha individuato 216 pazienti confrontati in un ratio 1:1 su un totale di 1242 pazienti (Figura 12). Il valore del test L1 è risultato minore nel campione appaiato (0.644) rispetto al gruppo non appaiato (0.667) indicando che i due gruppi erano ben bilanciati riguardo le variabili considerate. Dopo il case-matching, i due gruppi differivano significativamente in termini di: periodo di diagnosi, stato civile, stato assicurativo, sede della neoplasia e parametro N (Tabella 8).

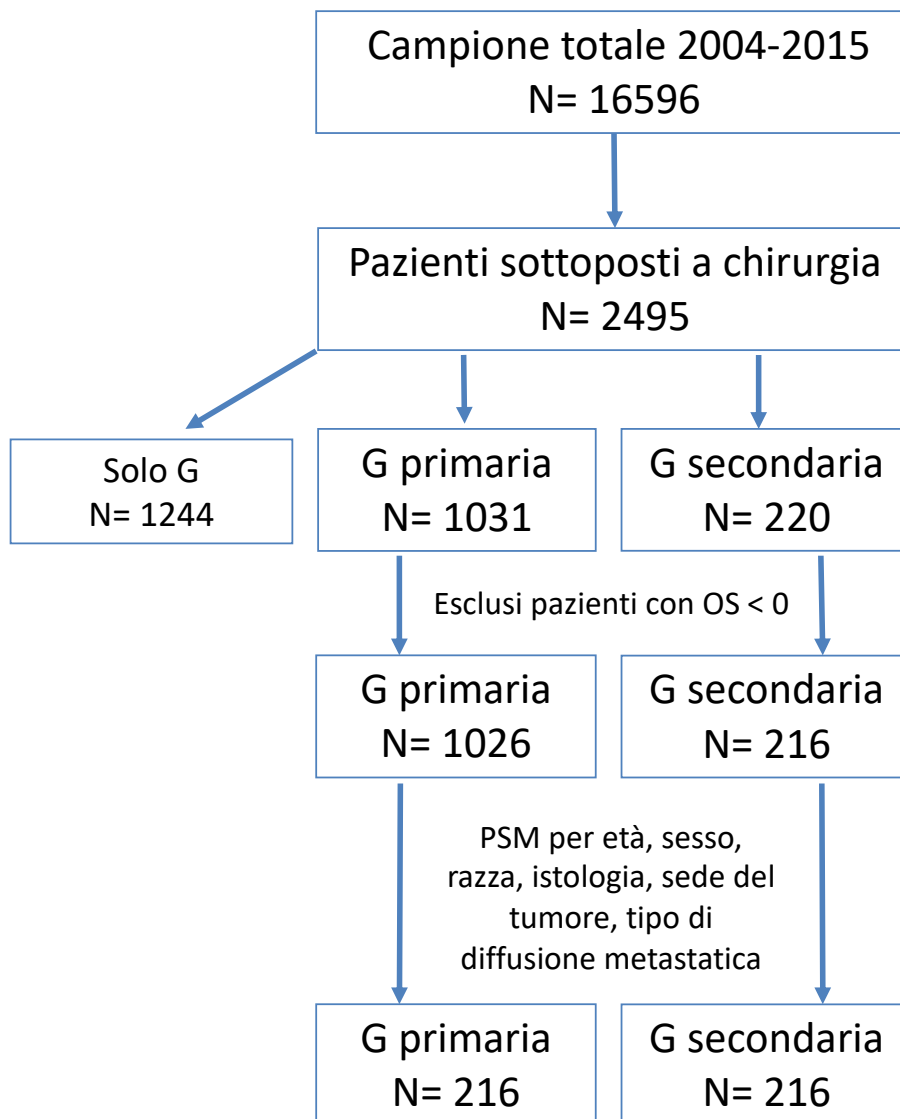


Figura 12: Selezione dei pazienti nell'analisi case-matched mediante PSM. G: gastrectomia

Caratteristiche dei pazienti dopo PSM (N=432)					
	Gastrectomia primaria (N=216)		Gastrectomia secondaria (N=216)		p
	N	%	N	%	
Anno della diagnosi					<0.001
2004-2006	85	39.4	24	11.1	
2007-2010	73	33.8	66	30.6	
2011-2015	58	26.9	126	58.3	
Sesso					0.63
M	108	50	103	47.7	
F	108	50	113	52.3	
Età					0.597
<65 aa	155	71.8	150	69.4	
≥65 aa	61	28.2	66	30.6	
Razza					0.733
Bianco	128	59.3	137	63.4	
Nero	30	13.9	31	14.4	
Altro	57	26.4	47	21.8	
Stato civile					0.008
Non sposato	80	37.0	62	28.7	
Sposato	133	61.6	140	68.8	
NR	3	1.4	14	6.5	
Stato assicurativo					<0.001
Assicurato	123	56.9	181	83.8	
Non assicurato	91	42.1	33	15.3	
NR	2	0.9	2	0.9	
Sede					0.001
Fundo-corpo	29	13.4	55	25.5	
Antro-piloro	88	40.7	52	24.1	
Lesione sovrapposta	38	17.6	49	22.7	
Stomaco, NAS	61	28.3	60	27.8	
Istologia					0.927
Adenocarcinoma/Carcinoma NAS	52	24.1	57	26.4	
Cellule ad anello con castone	92	42.6	86	39.8	
Linite plastica	4	1.9	5	2.3	
Adenocarcinoma tipo intestinale	29	13.4	26	12	
Adenocarcinoma tipo diffuso	25	11.6	24	11.1	
Altro	14	6.4	18	4.8	
T, 8th ed					0.179
Tx	5	2.3	3	1.4	
T1-2	13	6	23	10.6	
T3-4	198	91.7	190	88	
N, 8th ed					<0.001
Nx	8	3.7	1	0.5	
N0	20	9.3	35	16.2	
N1-2	78	36.1	106	49.1	
N3	110	50.9	74	34.3	
Grading					0.598
G1/G2	29	13.4	23	10.6	
G3/G4	174	80.6	177	81.9	
NR	13	6	16	7.5	
Diffusione metastatica					0.622
Linfonodi a distanza	38	17.6	38	17.6	
Metastasi a distanza	163	75.5	156	72.2	
Linfonodi a distanza + metastasi	15	6.9	22	10.2	
Tipo di gastrectomia					0.072
Totale	70	32.4	88	40.7	
Parziale	146	67.6	128	59.3	
Numero linfonodi asportati					0.580
0	21	9.7	18	8.3	
1-15	13	6	9	4.2	
16+	182	84.3	189	87.5	

Tabella 8: Caratteristiche dei pazienti dopo analisi case-matched confrontando Gastrectomia primaria vs secondaria

L'analisi conferma una differenza statisticamente significativa a vantaggio della gastrectomia secondaria rispetto alla gastrectomia primaria in termini di sopravvivenza globale (mediana 15 vs 11 mesi, $p=0.007$, Figura 13) e tumore-specifica (mediana 16 vs 12 mesi, $p=0.010$; Tabella 9, Figura 14). Dopo il PSM, l'analisi con il modello di analisi secondo Cox conferma che la gastrectomia secondaria è associata ad una migliore sopravvivenza globale (HR=0.74, IC95% 0.59-0.93, $p=0.009$) e tumore-specifica (HR=0.75, IC95% 0.59-0.94, $p=0.012$).

	OS mediana, mesi (IC 95%)	<i>p</i>	CSS mediana, mesi (IC 95%)	<i>p</i>
Gastrectomia primaria	11 (8.8-13.2)	0.007	12 (9.4-14.6)	0.010
Gastrectomia secondaria	15 (12.7-17.3)		16 (13.6-18.4)	

Tabella 9: Stima della sopravvivenza in base al tipo di sequenza di combinazione tra chemioterapia e chirurgia

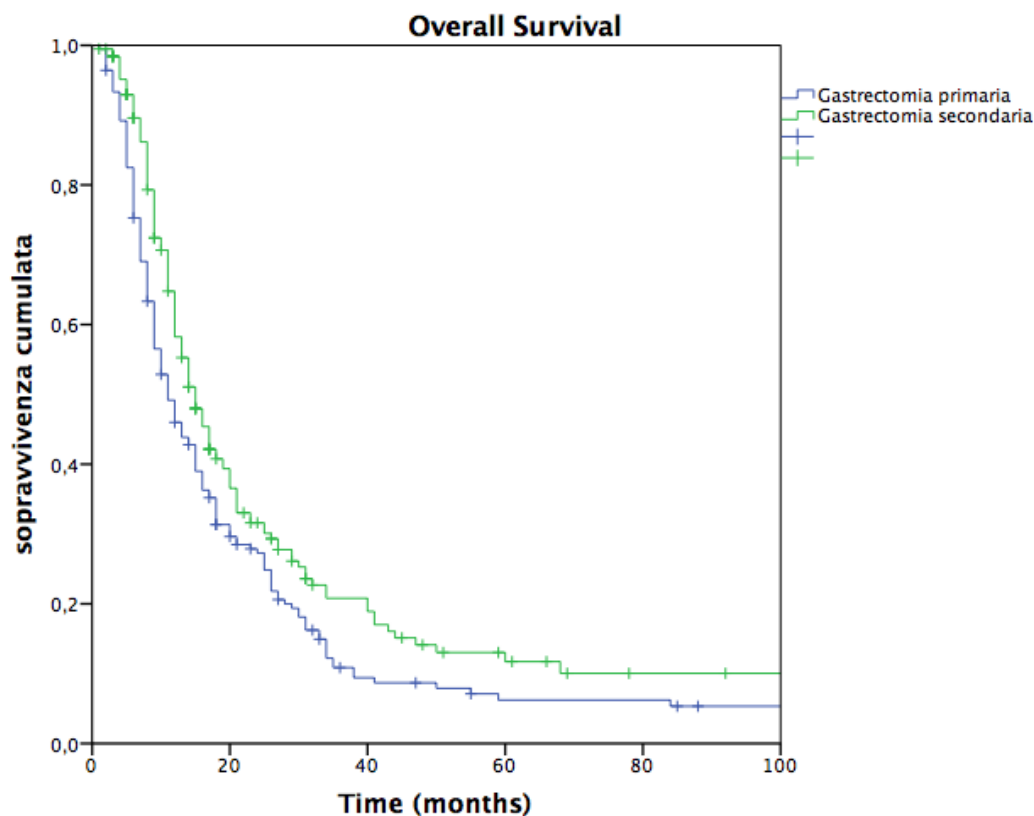


Figura 13: Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza globale per il confronto dopo matching tra gastrectomia primaria e secondaria ($p=0.007$)

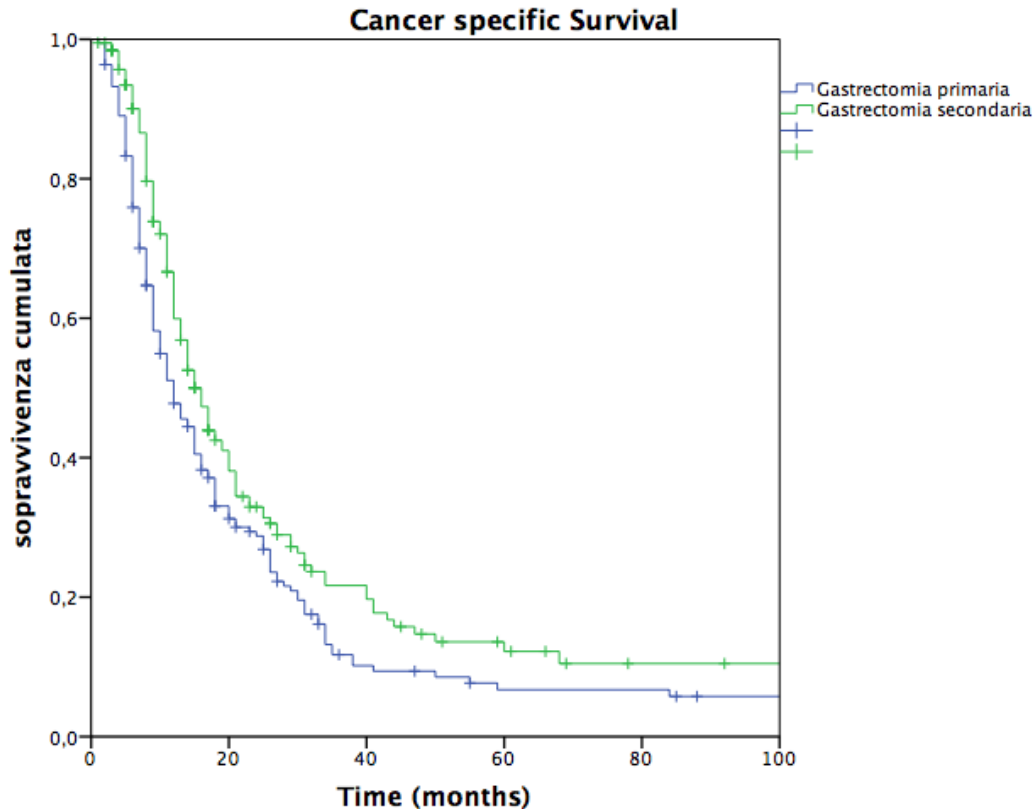


Figura 14: Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza tumore-specifica per il confronto dopo matching tra gastrectomia primaria e secondaria ($p=0.010$)

DISCUSSIONE

L'incidenza e la mortalità da cancro gastrico nonostante sia diminuita negli ultimi due decenni, il tasso di pazienti in stadio IV è aumentato significativamente (7). La prognosi del cancro gastrico con metastasi a distanza è infausta e raramente supera il 5% a cinque anni (85). Il nostro studio retrospettivo si basa su una popolazione di 16596 pazienti con neoplasia gastrica metastatica (stadio IV secondo l'8^a edizione della stadiazione AJCC). Con un follow-up mediano di 5 mesi (1-142 mesi), la sopravvivenza mediana globale (OS) e tumore-specifica è risultata essere rispettivamente di 5 mesi (IC 95% 4.8–5.2) e 6 mesi (IC 95% 5.8-6.2). L'elevato numero di pazienti inclusi è uno dei punti di forza dello studio e i risultati possono rispecchiare i risultati del “mondo reale”. Analizzando il periodo di diagnosi, una modesta ma significativa migliore sopravvivenza si è dimostrata nei pazienti con una diagnosi effettuata nel secondo e terzo periodo dello studio. Questo dato conferma come, nel corso degli anni, il progressivo miglioramento delle possibili terapie disponibili porti a migliori risultati a lungo termine. Esse principalmente prevedono la chemioterapia secondo regimi basati sulla combinazione di fluoropirimidine e cisplatino (32).

Recentemente anche l'immunoterapia è stata introdotta in questo tipo di neoplasie (86, 87). Il ruolo del trattamento chirurgico è controverso. L'intervento chirurgico è solitamente impiegato in caso di complicazioni tumorali come ostruzione al passaggio intestinale o sanguinamento non trattabile con altre metodiche meno invasive. Diversi studi hanno evidenziato come la gastrectomia non comporti significativi benefici a causa dell'alta morbilità e mortalità postoperatoria in pazienti con neoplasia gastrica metastatica (88-94). Con il miglioramento delle tecniche chirurgiche e della gestione delle complicanze postoperatorie, la mortalità postoperatoria è progressivamente diminuita. Alcuni studi hanno quindi evidenziato come le resezioni gastriche non curative potrebbero portare ad un miglior controllo dei sintomi (95, 96), aumentare la qualità di vita e in alcuni casi avere un ruolo nel prolungare i tassi di sopravvivenza (53, 96). Un potenziale ruolo della chirurgia è stato evidenziato anche dalla meta-analisi di Lasithiotakis et al (52), che ha riportato come i pazienti sottoposti a resezione gastrica hanno una più alta probabilità di sopravvivere un anno dopo l'intervento rispetto ai pazienti sottoposti a interventi non-resettivi o trattamenti non operatori. I risultati devono tuttavia essere interpretati con cautela: quasi tutti gli studi pubblicati sono di tipo retrospettivo ed eterogenei tra loro. La maggior parte degli studi hanno confrontato la resezione gastrica con interventi non resettivi, mentre confronti con la chemioterapia come prima linea di trattamento o con trattamenti non chirurgici risulta di maggiore rilevanza. D'altro canto, un'altra meta-analisi condotta su una popolazione più ampia ha dimostrato anch'essa come la gastrectomia palliativa migliori la sopravvivenza globale nei pazienti con neoplasia gastrica incurabile (55). Nel nostro studio, sebbene la prognosi dei pazienti fosse infausta nella popolazione globale, analizzando i diversi trattamenti, la chirurgia resettiva si è rivelata essere la terapia che garantisce una migliore sopravvivenza sia globale (OS mediana 10 vs 5 mesi, $p < 0.001$) sia tumore-specifica (CSS mediana 11 vs 5 mesi, $p < 0.001$) rispetto alle altre terapie disponibili. Il vantaggio è risultato indipendente dal tipo di gastrectomia (totale o parziale) effettuata.

Come in tutte le neoplasie, l'approccio multimodale nei pazienti con neoplasia gastrica metastatica potrebbe garantire migliori risultati. In un ampio studio retrospettivo realizzato in Cina su 389 pazienti con stadio IV che ricevettero il trattamento chirurgico seguito da una chemioterapia palliativa nel 47.3% dei casi, la resezione non curativa e la chemioterapia palliativa furono associate con migliori tassi di sopravvivenza (97). L'effetto positivo della gastrectomia non-curativa fu anche notata in sottogruppi di pazienti con metastasi epatiche e disseminazione peritoneale, come anche per pazienti con un coinvolgimento metastatico linfonodale a distanza. Chang et al. (85), hanno retrospettivamente revisionato i dati di 257

pazienti con cancro gastrico metastatico, dei quali 165 (64.2%) furono sottoposti a resezione gastrica con o senza chemioterapia. I pazienti sottoposti a chirurgia mostrarono un più lungo tempo di sopravvivenza medio. Nei pazienti, nei quali le metastasi erano confinate a un solo organo, si è anche raggiunto un incremento del tasso di sopravvivenza con gli interventi resettivi (14 mesi vs 9.7 mesi; $P = 0.04$), mentre questo non si è verificato in quei pazienti con metastasi in più di un organo (10.2 vs 11.2 mesi; $P=0,4$). Il trial giapponese REGATTA ha però fallito nel dimostrare l'efficacia della gastrectomia associata alla chemioterapia, che da sola deve essere considerata come trattamento standard per questi pazienti (56, 57). Le conclusioni del trial devono comunque essere interpretate con cautela a causa del piccolo numero di pazienti inclusi e la sua chiusura anticipata ne limita il potere statistico. Da considerare, inoltre, le differenti caratteristiche oncologiche e di popolazione tra Occidente e Oriente, che possono rendere diversi gli effetti di uno stesso trattamento.

Dagli ultimi anni 2000, inoltre, è stato introdotto il concetto di gastrectomia adiuvante per quei pazienti in stadio IV che rispondevano alla chemioterapia (68, 71, 72, 75, 98). Ci sono comunque diverse controversie riguardo le indicazioni chirurgiche, il timing della chirurgia, i regimi ed il numero di cicli chemioterapici. Alcuni studi hanno mostrato come la gastrectomia dopo chemioterapia a base di docetaxel, cisplatino e S-1 migliori la sopravvivenza di pazienti con neoplasia gastrica in stadio IV (74, 75).

Considerando quindi le possibili strategie terapeutiche in questi pazienti, nel nostro studio abbiamo evidenziato come i pazienti in cui la gastrectomia (primaria o secondaria) è stata combinata con il trattamento oncologico hanno avuto una migliore sopravvivenza globale e tumore-specifica. Soprattutto la gastrectomia secondaria ha mostrato i migliori risultati rispetto ai pazienti in cui non è stato possibile un trattamento combinato. Questo trend è stato confermato all'analisi multivariata, dove la gastrectomia secondaria si è dimostrata come il fattore prognostico più importante sia per OS ($HR=0.27$, $IC05\%$ 0.22-0.36, $p<0.001$) che per CSS ($HR=0.28$, $IC95\%$ 0.23-0.35, $p<0.001$). In più, il beneficio di sopravvivenza della gastrectomia secondaria è rimasto anche dopo il propensity score matching, rafforzando il valore della nostra conclusione. E' difficile identificare se questi risultati sono dovuti alla risposta alla chemioterapia oppure agli effetti della chirurgia. Probabilmente, questa combinazione terapeutica permette di selezionare i pazienti chemoresponsivi che maggiormente si beneficiano del successivo intervento chirurgico. Da considerare anche come tra i pazienti sottoposti a gastrectomia da sola oppure primaria ci siano anche quelli che sono stati sottoposti a chirurgia per necessità di palliazione in urgenza (es sanguinamento, perforazione).

La presenza di metastasi sia linfonodali che a distanza è risultato, inoltre, un forte fattore prognostico negativo sia di OS (HR 1.45, IC95% 1.32-1.59, $p < 0.001$) che di CSS (HR 1.49, IC95% 1.35-1.64, $p < 0.001$). Ciò riflette la necessità di una maggiore aggressività terapeutica in questo sottogruppo di malattia avanzata. Altri parametri risultati come fattori prognostici di sopravvivenza sia globale che tumore-specifica sono stati il periodo di diagnosi, l'età, il parametro N e l'asportazione di almeno 16 linfonodi.

I risultati ottenuti devono comunque essere interpretati con cautela, alla luce dei limiti intrinseci allo studio. Prima di tutto, informazioni quali performance status, comorbidità, dettagli sulla sede delle metastasi, non erano disponibili. Dal database SEER, inoltre, non è possibile risalire a dati più precisi riguardo i regimi chemio- e radioterapici effettuati, eventuali procedure chirurgiche associate alla gastrectomia (es metastasectomia epatica) o radicalità oncologica (tasso di R0). E' stato, infine, impossibile evitare bias di selezione, anche se abbiamo eseguito l'analisi dopo PSM. E' possibile che i pazienti in migliori condizioni, sia generali che oncologiche, siano stati considerati idonei a sufficienza per affrontare un trattamento aggressivo costituito dalla chemioterapia seguita dalla resezione chirurgica, ottenendo quindi una migliore prognosi.

CONCLUSIONI

Il presente studio evidenzia la necessità di una gestione multidisciplinare dei pazienti con neoplasia gastrica in stadio IV. La gastrectomia sembra offrire vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto agli altri trattamenti e alle sole terapie di supporto. Il beneficio più rilevante si può osservare nei trattamenti multimodali. In particolare, la gastrectomia preceduta da chemioterapia offre i migliori risultati rispetto a tutti gli altri sottogruppi di trattamento. L'efficacia in termini di sopravvivenza potrebbe migliorare notevolmente se combinato con nuove terapie mirate. La sequenza della terapia medica con quella chirurgica necessita comunque di ulteriore investigazione, mediante larghi studi retrospettivi o prospettici.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29.
4. Haenszel W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1958;21(2):213-62.
5. Baba H, Kuwabara K, Ishiguro T, Kumamoto K, Kumagai Y, Ishibashi K, et al. Prognostic factors for stage IV gastric cancer. *Int Surg*. 2013;98(2):181-7.
6. Yamamoto M, Rashid OM, Wong J. Surgical management of gastric cancer: the East vs. West perspective. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(1):79-88.
7. Dassen AE, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, Brenninkmeijer SJ, Lips DJ, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1101-10.
8. Schlansky B, Sonnenberg A. Epidemiology of noncardia gastric adenocarcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1978-85.
9. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2903-9.
10. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(5):584-91.
11. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1-19.
12. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(10):1286-312.
13. Zurleni T, Gjoni E, Ballabio A, Casieri R, Ceriani P, Marzoli L, et al. Sixth and seventh tumor-node-metastasis staging system compared in gastric cancer patients. *World J Gastrointest Surg*. 2013;5(11):287-93.
14. Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer*. 2011;11(2):78-85.

15. Park JM, Park SS, Mok YJ, Kim CS. pN3M0 gastric cancer: the category that allows the sub-classification of stage-IV gastric cancer (IVa and IVb). *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2535-42.
16. Li C, Yan M, Chen J, Xiang M, Zhu ZG, Lin YZ. Prognostic influence of sub-stages according to pTNM categories in patients with stage IV gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2009;99(6):324-8.
17. Graziosi L, Marino E, Cavazzoni E, Donini A. Prognostic value of the seventh AJCC/UICC TNM classification of non-cardia gastric cancer. *World J Surg Oncol.* 2013;11:103.
18. Bickenbach K, Strong VE. Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West. *J Gastric Cancer.* 2012;12(2):55-62.
19. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D, et al. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer.* 2004;109(5):737-41.
20. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, Brennan MF. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg.* 2000;232(3):362-71.
21. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):931-91.
22. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004;5(4):219-28.
23. An JY, Ha TK, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Proposal to subclassify stage IV gastric cancer into IVA, IVB, and IVM. *Arch Surg.* 2009;144(1):38-45; discussion
24. Izuishi K, Haba R, Kushida Y, Kadota K, Takebayashi R, Sano T, et al. S-1 and the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Exp Ther Med.* 2011;2(5):985-90.
25. Kubo N, Ohira M, Sakurai K, Toyokawa T, Tanaka H, Muguruma K, et al. SPan-1 is a useful prognostic marker for patients with stage IV gastric cancer who underwent palliative gastrectomy: a retrospective multivariate study. *World J Surg.* 2013;37(7):1681-7.
26. Sekikawa A, Fukui H, Zhang X, Maruo T, Tsumura T, Okabe Y, et al. REG Ialpha is a biomarker for predicting response to chemotherapy with S-1 plus cisplatin in patients with unresectable stage IV gastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(2):395-401.
27. An JY, Kang TH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(8):1364-9.
28. Yang B, Wu G, Wang X, Zhang X. Discussion of modifying stage IV gastric cancer based on Borrmann classification. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1485-91.

29. Jin H, Zhang G, Liu X, Liu X, Chen C, Yu H, et al. Blood neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival for stages III-IV gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2013;11:112.
30. Baba H, Kuwabara K, Ishiguro T, Hatano S, Matsuzawa T, Fukuchi M, et al. C-reactive protein as a significant prognostic factor for stage IV gastric cancer patients. *Anticancer Res*. 2013;33(12):5591-5.
31. Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Differential impact of the neutrophil-lymphocyte ratio on the survival of patients with stage IV gastric cancer. *Dig Surg*. 2014;31(4-5):327-33.
32. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(3):CD004064.
33. Chen WW, Wang F, Xu RH. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy as first line treatment of inoperable, advanced gastric adenocarcinoma: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(7):e68974.
34. Dittmar Y, Rauchfuss F, Goetz M, Jandt K, Scheuerlein H, Heise M, et al. Non-curative gastric resection for patients with stage 4 gastric cancer--a single center experience and current review of literature. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397(5):745-53.
35. Hallissey MT, Allum WH, Roginski C, Fielding JW. Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer*. 1988;62(2):440-4.
36. Iacovelli R, Pietrantonio F, Farcomeni A, Maggi C, Palazzo A, Ricchini F, 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.
37. Takashima A, Yamada Y, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Standard First-Line Chemotherapy for Metastatic Gastric Cancer in Japan Has Met the Global Standard: Evidence From Recent Phase III Trials. *Gastrointest Cancer Res*. 2009;3(6):239-44.
38. Izuishi K, Mori H. Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(1):87-94.
39. Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, Tanahashi T, Kodera Y. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):329-38.
40. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4991-7.
41. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(1):36-46.

42. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. 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(9):1529-34.
43. Tsuburaya A, Sakamoto J, Morita S, Kodera Y, Kobayashi M, Miyashita Y, et al. A randomized phase III trial of post-operative adjuvant oral fluoropyrimidine versus sequential paclitaxel/oral fluoropyrimidine; and UFT versus S1 for T3/T4 gastric carcinoma: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (Samit) Trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35(11):672-5.
44. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):215-21.
45. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-97.
46. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, 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.
47. Van Cutsem E, de Haas S, Kang YK, Ohtsu A, Tebbutt NC, Ming Xu J, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2119-27.
48. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, 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.
49. Kang JH, Lee SI, Lim DH, Park KW, Oh SY, Kwon HC, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513-8.
50. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383(9911):31-9.
51. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1224-35.
52. Lasithiotakis K, Antoniou SA, Antoniou GA, Kaklamanos I, Zoras O. Gastrectomy

for stage IV gastric cancer. a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res.* 2014;34(5):2079-85.

53. Hartgrink HH, Putter H, Klein Kranenbarg E, Bonenkamp JJ, van de Velde CJ, Dutch Gastric Cancer G. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg.* 2002;89(11):1438-43.

54. Kim DY, Joo JK, Park YK, Ryu SY, Kim YJ, Kim SK, et al. Is palliative resection necessary for gastric carcinoma patients? *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(1):31-5.

55. Sun J, Song Y, Wang Z, Chen X, Gao P, Xu Y, et al. Clinical significance of palliative gastrectomy on the survival of patients with incurable advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2013;13:577.

56. Fujitani K, Yang HK, Kurokawa Y, Park DJ, Tsujinaka T, Park BJ, et al. Randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(7):504-6.

57. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):309-18.

58. Coccolini F, Montori G, Ceresoli M, Cima S, Valli MC, Nita GE, et al. Advanced gastric cancer: What we know and what we still have to learn. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1139-59.

59. Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaianni N, Poletti E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol.* 2014;2014:912418.

60. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. *Cancer.* 1988;61(2):232-7.

61. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, 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(6):1575-81.

62. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2017;79:1-14.

63. Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am.* 2001;10(4):915-33, xi.

64. Reis E, Kama NA, Doganay M, Atli M, Dolapci M. Long-term survival is improved by an extended lymph node dissection in potentially curable gastric cancer.

Hepatogastroenterology. 2002;49(46):1167-71.

65. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(5):635-44.

66. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol*. 2014;110(3):275-84.

67. Ito S, Oki E, Nakashima Y, Ando K, Hiyoshi Y, Ohgaki K, et al. Clinical significance of adjuvant surgery following chemotherapy for patients with initially unresectable stage IV gastric cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(1):401-6.

68. Satoh S, Okabe H, Teramukai S, Hasegawa S, Ozaki N, Ueda S, et al. Phase II trial of combined treatment consisting of preoperative S-1 plus cisplatin followed by gastrectomy and postoperative S-1 for stage IV gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2012;15(1):61-9.

69. Kanda T, Yajima K, Kosugi S, Ishikawa T, Ajioka Y, Hatakeyama K. Gastrectomy as a secondary surgery for stage IV gastric cancer patients who underwent S-1-based chemotherapy: a multi-institute retrospective study. *Gastric Cancer*. 2012;15(3):235-44.

70. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. 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;28(35):5210-8.

71. Fukuchi M, Ishiguro T, Ogata K, Suzuki O, Kumagai Y, Ishibashi K, et al. Prognostic Role of Conversion Surgery for Unresectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3618-24.

72. Han DS, Suh YS, Kong SH, Lee HJ, Im SA, Bang YJ, et al. Outcomes of surgery aiming at curative resection in good responder to induction chemotherapy for gastric cancer with distant metastases. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):511-6.

73. Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, Oyama K, Okamoto K, Makino I, et al. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(10):1354-60.

74. Sato Y, Ohnuma H, Nobuoka T, Hirakawa M, Sagawa T, Fujikawa K, et al. Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study. *Gastric Cancer*. 2017;20(3):517-26.

75. Suzuki T, Tanabe K, Taomoto J, Yamamoto H, Tokumoto N, Yoshida K, et al. Preliminary trial of adjuvant surgery for advanced gastric cancer. *Oncol Lett*. 2010;1(4):743-7.

76. Min C, Bangalore S, Jhawar S, Guo Y, Nicholson J, Formenti SC, 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.

77. Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, Nakajima TE, Kato K, Hamaguchi T, et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(8):1117-23.

78. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist*. 2004;9(5):561-70.

79. Asakura H, Hashimoto T, Harada H, Mizumoto M, Furutani K, Hasuike N, et al. Palliative radiotherapy for bleeding from advanced gastric cancer: is a schedule of 30 Gy in 10 fractions adequate? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(1):125-30.

80. Kodera Y. Surgery with curative intent for stage IV gastric cancer: Is it a reality of illusion? *Ann Gastroenterol Surg*. 2018;2(5):339-47.

81. Austin PC. Comparing paired vs non-paired statistical methods of analyses when making inferences about absolute risk reductions in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2011;30(11):1292-301.

82. Hansen BBB, J. Covariate balance in simple, stratified and clustered comparative studies. *Statistical Science*. 2008;23(2):219-36.

83. Iacus SMK, G.; Porro, G. CEM: Coarsened exact matching software. *Journal of Statistical Software*. 2009;30(9):1-27.

84. Iacus SMK, G.; Porro, G. Causal Inference without Balance checking: coarsened exact matching. *Political Analysis* 2011;20(1):1-24.

85. Chang YR, Han DS, Kong SH, Lee HJ, Kim SH, Kim WH, et al. The value of palliative gastrectomy in gastric cancer with distant metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1231-9.

86. Goode EF, Smyth EC. Immunotherapy for Gastroesophageal Cancer. *J Clin Med*. 2016;5(10).

87. Kataoka K, Shiraishi Y, Takeda Y, Sakata S, Matsumoto M, Nagano S, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature*. 2016;534(7607):402-6.

88. Doglietto GB, Pacelli F, Caprino P, Alfieri S, Carriero C, Malerba M, et al. Palliative surgery for far-advanced gastric cancer: a retrospective study on 305 consecutive patients. *Am Surg*. 1999;65(4):352-5.

89. Sarela AI, Yelluri S, Leeds Upper Gastrointestinal Cancer Multidisciplinary T. Gastric adenocarcinoma with distant metastasis: is gastrectomy necessary? *Arch Surg*. 2007;142(2):143-9; discussion 9.

90. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. *J Surg Oncol*. 1998;69(1):41-4.

91. Gold JS, Jaques DP, Bentrem DJ, Shah MA, Tang LH, Brennan MF, et al. Outcome of patients with known metastatic gastric cancer undergoing resection with therapeutic intent. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):365-72.
92. Avery K, Hughes R, McNair A, Alderson D, Barham P, Blazeby J. Health-related quality of life and survival in the 2 years after surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(2):148-54.
93. Kahlke V, Bestmann B, Schmid A, Doniec JM, Kuchler T, Kremer B. Palliation of metastatic gastric cancer: impact of preoperative symptoms and the type of operation on survival and quality of life. *World J Surg*. 2004;28(4):369-75.
94. Kong H, Kwon OK, Yu W. Changes of quality of life after gastric cancer surgery. *J Gastric Cancer*. 2012;12(3):194-200.
95. Schein PS, Smith FP, Woolley PV, Ahlgren JD. Current management of advanced and locally unresectable gastric carcinoma. *Cancer*. 1982;50(11 Suppl):2590-6.
96. Medina-Franco H, Contreras-Saldivar A, Ramos-De La Medina A, Palacios-Sanchez P, Cortes-Gonzalez R, Ugarte JA. Surgery for stage IV gastric cancer. *Am J Surg*. 2004;187(4):543-6.
97. Lin SZ, Tong HF, You T, Yu YJ, Wu WJ, Chen C, et al. Palliative gastrectomy and chemotherapy for stage IV gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(2):187-92.
98. Novotny AR, Reim D, Friess HM, Schuhmacher C. Secondary gastrectomy for stage IV gastroesophageal adenocarcinoma after induction-chemotherapy. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(6):773-81.