

UNIVERSITA' DI PAVIA



DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA SPERIMENTALE

XXXI CICLO

CURRICULUM CHIRURGICO

**Esperienza decennale di un singolo centro nel trattamento del
cancro gastrico**

Chiar.mo Prof. Paolo Dionigi

Dr.ssa Ilaria Benzoni

INDICE

1- DEFINIZIONE E FATTORI DI RISCHIO.....	3
2 - DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CANCRO GASTRICO	10
3 - STRATEGIE DI TRATTAMENTO.....	14
4 - MATERIALI E METODI	22
5 – RISULTATI.....	23
6 – DISCUSSIONE.....	31
7 – REFERENZE.....	33

1- DEFINIZIONE E FATTORI DI RISCHIO:

INTRODUZIONE:

Il cancro gastrico (GC) è il quinto tumore maligno più comune al mondo con una prevalenza di 952.000 casi (6,8% del totale) e la terza causa di morte per cancro in tutto il mondo con 723.000 decessi (8,8% del totale) ¹. Nonostante il costante calo dell'incidenza, nel 2012 sono stati stimati oltre 140.000 nuovi casi in Europa con oltre 100.000 decessi correlati a questa malattia ². Nei paesi occidentali la manifestazione del cancro gastrico è quasi sempre in stadio avanzato, a causa della scarsa sintomatologia negli stadi precoci. I casi non trattati risultano avere attualmente un tasso di sopravvivenza del 5% a 5 anni ³. Un trattamento combinato, di carattere chemioterapico e chirurgico si è dimostrato efficace anche in stadi avanzati, con una sopravvivenza globale a 5 anni del 36% ⁴.

L'incidenza di GC mostra una distribuzione diversa tra il nord e il sud Italia, con una maggiore incidenza nel nord e nel centro (rispettivamente 35,9 e 39,3 per 100.000 abitanti) ⁵.

In questo lavoro sono stati analizzati retrospettivamente i dati clinici dei pazienti sottoposti a terapia chirurgica per GC presso l'ASST Cremona per un periodo di dieci anni. Lo scopo è quello di descrivere le variabili cliniche disponibili legate alla tecnica chirurgica ed alla sopravvivenza libera da malattia e identificare i possibili fattori prognostici associati alla patologia.

TERMINOLOGIA:

La maggior parte (circa il 90%) dei tumori gastrici risultano essere adenocarcinomi, originati dalle ghiandole della mucosa gastrica. Questa discussione sul cancro gastrico (GC) riguarda principalmente gli adenocarcinomi. Esistono, tuttavia, altri tipi di tumori derivanti dallo stomaco, compresi i linfomi del tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT), che hanno origine dal tessuto linfoide dello stomaco, ed i leiomioidi, che derivano dalla muscolatura intrinseca gastrica. La classificazione istologica di Lauren stratifica gli adenocarcinomi in due tipi istologici principali: diffuso e intestinale ⁶. Questi due tipi oltre alle caratteristiche istologiche conservano una differenza in termini di rapporto tra genere, età alla diagnosi e prognosi clinica ⁷.

PREVALENZA E INCIDENZA:

I tassi d'incidenza del GC sono in declino in molte zone del mondo ^{8 9}. Negli Stati Uniti, ad esempio, i tassi d'incidenza sono diminuiti dell'1,7% per gli uomini e dello 0,8% per le donne ogni anno dal 1992 al 2010 ¹⁰. Un'eccezione importante a queste tendenze decrescenti è che i tassi di GC del cardias sono rimasti stabili o aumentati ^{11 12}, almeno nei paesi occidentali. Tali tendenze contrastanti per GC cardias vs non cardias possono derivare da eziologie distinte. A differenza del GC non cardiale, *H. pylori* non sembra essere un fattore di rischio per il GC del cardias nei paesi occidentali ¹³, quindi il suo declino nella prevalenza non dovrebbe influenzare i tassi di GC del cardias. Al contrario, l'obesità e il reflusso gastroesofageo sembrano essere fattori di rischio per GC del cardias ma non per il non-cardias GC. L'aumento dell'incidenza dell'obesità e della sindrome metabolica può quindi aver avuto un'influenza nell'incremento di tale patologia ¹⁴. Infine, i miglioramenti nella classificazione dei tumori dello stomaco potrebbero aver contribuito ad un apparente aumento del tasso di adenocarcinoma del cardias ¹⁵. Altre eccezioni ai tassi decrescenti complessivi di GC sono state recentemente rilevate. Ad esempio, un aumento dell'incidenza tra le giovani popolazioni bianche negli Stati Uniti è stato recentemente segnalato ¹⁶, ma questi risultati potrebbero richiedere un'ulteriore conferma.

SOPRAVVIVENZA:

Dagli anni '70, ci sono stati notevoli miglioramenti nei tassi di sopravvivenza relativi a 5 anni per GC; ad esempio, dal 15% nel 1975 al 29% nel 2009 negli Stati Uniti¹⁷. Tuttavia, i tassi di sopravvivenza a 5 anni non sono incoraggianti¹⁸. Il tasso di sopravvivenza relativa globale a 5 anni è di circa il 20% nella maggior parte delle aree del mondo, tranne in Giappone, dove sono stati riportati tassi di sopravvivenza a 5 anni superiori al 70% per gli stadi I e II di GC¹⁹. Tali elevati tassi di sopravvivenza possono essere dovuti all'efficacia dei programmi di screening in Giappone o, in alternativa, forse a causa di sovra diagnosi, cioè l'identificazione di tumori localizzati che non avrebbero progredito fino al cancro invasivo o causato mortalità²⁰. Studi recenti suggeriscono che la sopravvivenza possa essere migliore nei pazienti con tumori GC che ospitano il virus Epstein-Barr, che costituiscono circa il 9% del totale²¹. La sopravvivenza è più bassa tra i fumatori, poiché sono più propensi a sviluppare successivi tumori primitivi dello stomaco²² e possono andare inoltre in contro a complicazioni legate alla patologia sistemica da fumatore²³.

FATTORI DI RISCHIO:

Il Cancro Gastrico (GC) è una malattia multifattoriale e fattori ambientali e genetici hanno un ruolo nella sua eziologia. Alcuni di questi fattori di rischio, come età e sesso, non sono modificabili, mentre altri come il fumo e l'infezione da *H. pylori* nella maggior parte dei casi potrebbero essere evitati. I fattori di rischio per i tumori gastrici cardiaci e non cardiaci possono essere diversi. I fattori di rischio comuni includono età avanzata, sesso maschile, fumo di tabacco, radiazioni e storia familiare. L'assunzione di aspirina e statine può agire da fattore protettiva in entrambi questi tumori. Negli Stati Uniti, la popolazione di razza caucasica ha maggiori probabilità di acquisire il GC cardiaco, mentre gli ispanici hanno maggiori probabilità di avere una diagnosi di GC di tipo non cardiaco. I fattori associati ad adenocarcinoma cardiaco includono l'obesità e la malattia da reflusso gastroesofageo. D'altro canto, i fattori di rischio esclusivi del GC non cardiaco includono l'infezione da *H. pylori* (almeno nei paesi occidentali), il basso status socioeconomico e forse fattori dietetici come il basso consumo di frutta e verdura e l'elevato apporto salino e di cibo affumicato²⁴.

ETA':

Il tasso d'incidenza di GC aumenta progressivamente con l'età. Tra i casi diagnosticati tra il 2005 e il 2009 negli Stati Uniti, circa l'1% dei casi si è verificato tra i 20 e i 34 anni, mentre il 29% si è verificato tra i 75 e gli 84 anni²⁵. Durante questo periodo, l'età media alla diagnosi di GC era di 70 anni²⁶.

GENERE:

Rispetto alle femmine, i maschi hanno un rischio più elevato di sviluppare cancro gastrico cardiaco (5 volte) e GC non cardiaco (2 volte)²⁷. Le ragioni di tali differenze non sono chiare. Le esposizioni ambientali o professionali potrebbero svolgere un ruolo non trascurabile. Ad esempio, gli uomini hanno storicamente più probabilità di fumare tabacco, anche se i tassi elevati negli uomini sembrano persistere anche in paesi in cui uomini e donne hanno modelli di fumo simili²⁸(23). In alternativa, le differenze sessuali potrebbero riflettere differenze fisiologiche. Gli estrogeni possono proteggere dallo sviluppo di GC. Nelle donne, la menopausa ritardata e l'aumento della fertilità possono ridurre il rischio di GC, mentre i farmaci anti-estrogeni, ad esempio il tamoxifene, possono aumentare i tassi di GC²⁹³⁰. Questi ormoni possono fornire protezione contro GC durante il periodo femminile fertile, ma il loro effetto diminuisce dopo la menopausa³¹³².

FUMO DI SIGARETTA:

Il ruolo del fumo quale fattore cancerogeno è stato definitivamente accettato, con evidenza di effetto iniziante e favorente nei confronti del cancro gastrico, dimostrata sin dal 2002 ³³. Tuttavia l'associazione tra fumo e cancro gastrico è stata notevolmente dibattuta, risultando di portata ridotta rispetto ad altri fattori di rischio. Una meta-analisi di studi di coorte ha mostrato che il rischio di GC è aumentato solo del 60% (RR: 1,6) nei fumatori di sesso maschile e del 20% (RR: 1,2) nei fumatori di sesso femminile rispetto ai non fumatori, e le associazioni sono ancora più deboli per gli ex fumatori ^{34 35}. I dati accumulati suggeriscono che il fumo sia un fattore di rischio per GC sia cardiaca che non cardiaca ^{36 37}. Altre forme di uso del tabacco, come l'uso del narghilè, sono state anche associate ad un più alto rischio di GC ³⁸, sebbene queste associazioni non siano state trovate in altri studi ³⁹ e necessitino di ulteriori conferme.

RAZZA:

Confrontando la razza bianca con altri gruppi razziali, il carcinoma gastrico cardiaco si è dimostrato avere una incidenza doppia ⁴⁰ mentre per i carcinomi gastrici non cardiaci l'incidenza è della metà ⁴¹. Il rischio di GC non cardiaco negli Stati Uniti è più alto tra gli asiatici / isolani del Pacifico, i neri, seguito dagli ispanici, ed è meno comune nei bianchi ⁴². L'associazione di razza con l'incidenza di GC sembra essere mediata principalmente da effetti ambientali, piuttosto che da variazioni genetiche. Il Giappone ha uno dei più alti tassi di incidenza di GC nel mondo ⁴³. Tuttavia in giapponesi emigrati negli Stati Uniti i tassi si mantengono molto alti nella loro prima generazione, per poi diminuire e diventare simili a quelli degli americani di origine europea dopo due generazioni ⁴⁴.

HELICOBACTER PYLORI:

Nella loro lettera cardine pubblicata su Lancet, i due autori della scoperta di H. Pylori hanno evidenziato che: "i batteri possono avere un ruolo in altre malattie associate alla gastrite (p. Es., Ulcera peptica e cancro gastrico)" ⁴⁵. Ricerche significative condotte nei due decenni successivi hanno stabilito H. pylori come causa incontrovertibile di GC ⁴⁶, con rischi relativi di circa 6 volte superiori rispetto a pazienti non affetti da H.p per GC non cardiaci ⁴⁷. Alcuni tipi di H. pylori, in particolare quelli positivi per il gene associato alla citotossina del fattore di virulenza A (CagA), hanno maggiori probabilità di causare GC ^{48 49}. Si stima che H. pylori causi dal 65% all'80% di tutti i casi di GC, corrispondenti a 660.000 nuovi casi all'anno ^{50 51}. Questi numeri possono essere sottostimati, dal momento che la maggior parte degli studi epidemiologici ha utilizzato l'ELISA per valutare l'infezione da H. pylori, un metodo che non è sufficientemente sensibile per questo scopo. Studi più recenti che hanno utilizzato il saggio Western Blot hanno rilevato un rischio relativo più vicino a 21 ⁵². Va notato che, almeno nei paesi occidentali, H. pylori è un importante fattore di rischio per il solo GC non cardiaco ⁵³. La diminuzione della prevalenza di H. pylori ⁵⁴, forse a causa di una migliore igiene e di un uso estensivo di antibiotici, può essere una delle ragioni principali per il rapido declino dell'incidenza di GC non cardiaco. Non è del tutto chiaro come H. pylori causi GC. Due potenziali vie sono maggiormente considerate: l'azione indiretta di H. pylori sulle cellule epiteliali gastriche causando infiammazione e l'azione diretta dei batteri sulle cellule epiteliali. H. pylori potrebbe anche modulare direttamente la funzione delle cellule epiteliali attraverso agenti batterici, come CagA. Sebbene la relazione tra i due percorsi non sia chiara, entrambi i percorsi sembrano collaborare per promuovere lo sviluppo di GC ⁵⁵.

BASSO STATUS ECONOMICO:

Dagli studi di Villermé ⁵⁶ e Chadwick ⁵⁷ nella prima metà del 19 ° secolo si è evidenziato come il basso status socio-economico ⁵⁸ sia associato ad un più alto rischio di mortalità totale e causa-specifica, inclusa la mortalità della maggior parte dei tumori ⁵⁹(49, 50). La GC e le sue lesioni precancerose sono state associate a marcatori a basso status socio-economico, compresi basso livello d'istruzione e basso reddito ^{60 61}. Tassi più elevati di infezione da H. pylori, maggiore assunzione di cibo amidaceo o minore accesso a cibi freschi e verdure possono essere responsabili dell'associazione tra basso status socio-economico e maggiore rischio di GC ⁶². La prevalenza di H. pylori, in particolare i ceppi CagA-positivi, è sostanzialmente più alta negli afro-americani a basso reddito ⁶³ e può contribuire a rischi più elevati in questo gruppo.

ASSUNZIONE DI CIBO SALATO O AFFUMICATO:

Il Fondo mondiale per la ricerca sul cancro / Istituto americano per la ricerca sul cancro (WCRF / AICR) ha concluso che: "Il sale e anche gli alimenti conservati con il sale sono probabilmente cause di GC" ⁶⁴(56). Uno studio del 1965 ha mostrato una forte correlazione tra mortalità da ictus e GC attraverso aree geografiche e nel tempo, che ha suggerito il sale come fattore di rischio per entrambi ⁶⁵. Studi epidemiologici e sperimentali hanno supportato questa ipotesi. Una recente meta-analisi di 11 studi caso-controllo e di coorte ha mostrato che un maggiore apporto di sale aumenta il rischio di GC del 22% ⁶⁶. Inoltre, ampi studi di coorte in Corea hanno dimostrato che le persone che tendono a preferire cibi salati hanno un rischio più elevato di GC ⁶⁷. Il sale può aumentare il rischio di GC attraverso un danno diretto alla mucosa gastrica con conseguente gastrite o altri meccanismi ⁶⁸. Il ruolo del cibo affumicato nella carcinogenesi gastrica fu suggerito all'inizio del 1960 ⁶⁹. Studi condotti in Europa all'epoca hanno dimostrato che i tassi di GC erano più alti in Finlandia e Islanda, dove il consumo di carne e pesce affumicato era molto elevato, il che ha portato ad un ulteriore esame degli alimenti affumicati e del loro contenuto di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) nella carcinogenesi gastrica ⁷⁰. Da allora, benzopirene e altri IPA formati in alimenti affumicati sono stati incriminati in molte aree del mondo con alti tassi di GC ⁷¹. Inoltre, alcune pratiche di cottura possono essere associate a un aumento del rischio di GC. Questi includono la cottura alla griglia di carne, arrostitire, grigliare, cuocere e friggere in forni aperti, essiccare al sole, per la formazione di composti N-nitroso (NNC) ⁷².

BASSO CONSUMO DI FRUTTA E VEGETALI:

Il Fondo mondiale per la ricerca sul cancro / Istituto americano per la ricerca sul cancro (WCRF / AICR) nel 2007 ha commentato: "Le verdure non amidacee e i frutti probabilmente proteggono contro il cancro gastrico" ⁷³. In questo rapporto, un'assunzione di 50 g / die di vegetali è stata associata a una riduzione del 23% del rischio di GC, un numero che è stato confermato in una recente meta-analisi ⁷⁴. Tale associazione è plausibile, poiché frutta e verdura sono ricche fonti di vitamina C, folati, carotenoidi e sostanze fitochimiche, che possono inibire la carcinogenesi modulando gli enzimi che metabolizzano gli xenobiotici. Tuttavia, nonostante molti anni di ricerca e un'ipotesi plausibile, la letteratura epidemiologica rimane incoerente ⁷⁵. La posizione della WCRF / AICR del 2007 sulla "probabile" protezione del GC da frutta e verdura è stata un ritiro dalla sua posizione del 1997, che ha concluso che c'erano prove "convincenti". Questo cambiamento è stato in gran parte dovuto al fatto che studi di coorte pubblicati tra le due revisioni non hanno replicato le forti evidenze che si trovavano per lo più in precedenti studi caso-controllo. Dalla pubblicazione del rapporto WCRF / AICR, anche i risultati di altri ampi studi di coorte sono stati contrastanti. Mentre l'unico ampio studio di coorte non ha trovato prove quale fattore protettivo ⁷⁶, un altro ha trovato un'associazione inversa statisticamente significativa ⁷⁷. In una popolazione cinese ad alto rischio, uno studio randomizzato di 7,3 anni di

integrazione con estratto di aglio e olio ha provocato una riduzione statisticamente non significativa dell'incidenza o mortalità del cancro gastrico ⁷⁸.

ANTIOSSIDANTI:

Anche se l'assunzione di vitamine e antiossidanti è stata considerata efficace per prevenire il cancro, gli studi randomizzati ben condotti hanno generalmente mostrato un beneficio minimo o nullo dal loro uso per prevenire la GC o per promuovere la salute generale ^{79 80}. Tuttavia, l'integrazione alimentare può svolgere un ruolo preventivo in popolazioni con alti tassi di GC e basso consumo di micronutrienti ⁸¹.

ALTRI FATTORI DIETETICI:

Diversi altri fattori o modelli dietetici sono stati studiati in relazione a GC. Gli studi hanno suggerito che l'aderenza alla dieta mediterranea ⁸², diete salutari ⁸³, diete ad elevata capacità antiossidante ⁸⁴ e diete ad alto contenuto di fibre ⁸⁵ sono associate a un minore rischio GC. Viceversa, le diete con pattern occidentale ⁸⁶ possono aumentare il rischio GC. Tuttavia, questi risultati dovranno essere confermati in studi futuri.

FANS:

L'evidenza attuale suggerisce che l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) potrebbe avere una correlazione inversa con il rischio GC. Due meta-analisi di studi osservazionali hanno mostrato un'associazione inversa tra aspirina o qualsiasi altro FANS e GC ^{87 88}. Le due meta-analisi più aggiornate (una con 13 e l'altra con 15 studi) hanno riportato un'associazione inversa tra l'uso di aspirina e tutti i GC (OR ~ 0,65), con poca differenza tra studi caso-controllo e coorte a questo proposito ^{89 90}. Questi due studi non hanno riportato i risultati dei sottotipi di GC. D'altra parte, in un'analisi aggregata di sette studi clinici sull'uso quotidiano di aspirina (fatto originariamente per la prevenzione di eventi vascolari), il rischio di morte per GC nel gruppo che assumeva aspirina non era inferiore rispetto al gruppo di controllo: il rapporto di rischio (IC 95%) era 1,85 (0,81-4,23) per 0-5 anni di follow-up e 3,09 (0,64-14,9). Queste stime sono state tuttavia basate su soli 36 decessi per GC⁹¹.

STATINE:

Due recenti meta-analisi ⁹² hanno suggerito che l'assunzione di statine sia associata a un rischio ridotto del GC di circa il 30%. Tuttavia con l'esclusione da tale valutazione di uno studio con risultati aberranti, la riduzione del rischio era approssimativamente del 15%, con omogeneità tra gli studi. Le statine sono state associate a un rischio ridotto di altri tumori, come adenocarcinoma esofageo ⁹³, con numerose ipotesi di rapporto causa-effetto ⁹⁴. Tuttavia tale evidenza si perde considerando esclusivamente gli studi randomizzati ⁹⁵.

OBESITA':

L'obesità è un problema crescente nelle società moderne ed è stata associata a una serie di malattie. Rispetto ad individui con BMI inferiore a 25, gli individui con BMI da 30 a 35 hanno un rischio doppio, e quelli con un BMI superiore a 40 hanno un triplicato rischio di sviluppare tumori della giunzione esofagogastrica ⁹⁶. Al contrario, l'obesità non è un fattore di rischio per GC non cardiaca ⁹⁷. Sono stati proposti diversi meccanismi. L'adipe viscerale può causare direttamente GERD, un fattore di rischio per il cancro esofageo e cardiaca. Inoltre, il grasso è metabolicamente attivo e produce numerosi

composti, come il fattore di crescita insulino-simile e la leptina, associati a tumori maligni, probabilmente attraverso l'induzione di cambiamenti nel ciclo cellulare, diminuzione della morte cellulare e alterazioni cellulari neoplastiche ⁹⁸.

ATTIVITA' FISICA:

Una meta-analisi di recente pubblicazione ⁹⁹ ha mostrato una riduzione del 21% del rischio GC, confrontando le persone all'elevato tasso di attività fisica e non. Questa riduzione del rischio è stata osservata sia per GC cardiaca (riduzione del rischio del 20%) che per GC per non cardiaca (riduzione del rischio del 37%). Tuttavia, le riduzioni del rischio si sono dimostrate meno forti in successivi studi randomizzati.

MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO ESOFAGEO (GERD):

La GERD è fortemente associata al rischio di adenocarcinoma esofageo, con un aumento del rischio di circa 5-7 volte ¹⁰⁰. Diversi studi hanno anche riportato associazioni statisticamente significative tra GERD e adenocarcinoma cardiaco ¹⁰¹, con rischi maggiori di 2-4 volte nella maggior parte degli studi, sebbene non tutti siano concordanti ^{102 103}. Alcuni ricercatori hanno suggerito che potrebbero esistere due forme distinte di GC cardiaca: una simile ad adenocarcinoma esofageo e associata a GERD e una simile a GC non cardiaca e associata a grave gastrite atrofica e infezione da *H. pylori* ¹⁰⁴¹⁰⁵. Questo modello, qualora confermato, potrebbe spiegare l'associazione di assenza di tale patologia in alcune popolazioni. Se l'associazione tra GERD e adenocarcinoma cardiaco fosse reale, il meccanismo potrebbe essere simile a quello dell'associazione tra GERD e adenocarcinoma esofageo: il GERD può causare metaplasia colonnare e intestinale con potenziale progressione verso adenocarcinoma (105). In alternativa, tuttavia, gli adenocarcinomi esofagei sono adiacenti e spesso attraversano il margine superiore dello stomaco, pertanto possono essere classificati erroneamente come tumori del cardias ^{106 107}. Un'associazione nulla o inversa è stata riportata per GERD e GC non cardiaca ^{108 109 110}. Ciò può essere spiegato, almeno in parte, dall'associazione tra gastrite atrofica e GC non cardiaca. La gastrite grave atrofica può essere associata a una diminuzione della secrezione di acido gastrico e a un minor rischio di GERD ¹¹¹.

RADIAZIONI:

Il follow-up a lungo termine dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki ha stabilito la radiazione come fattore di rischio per GC ¹¹². Un recente studio sui sopravvissuti a linfoma di Hodgkin ha anche dimostrato che le radiazioni allo stomaco avevano un'associazione dose-dipendente con un rischio più elevato di GC ¹¹³. Questo effetto è stato particolarmente pronunciato in coloro che hanno ricevuto concomitantemente la procarbazine come agente chemioterapico, in modo tale che coloro che hanno ricevuto sia radiazioni ad alte dosi che procarbazine hanno un rischio aumentato di 77 volte di un successivo cancro gastrico ¹¹⁴.

ALTRI POTENZIALI FATTORI DI RISCHIO:

Un certo numero di altri fattori di rischio sono stati studiati in relazione a GC ma i risultati non sono convincenti, almeno fino ad ora. Tra questi fattori di rischio vi sono scarsa igiene orale ¹¹⁵¹¹⁶, consumo di oppio ^{117 118}, infezione da virus Epstein-Barr ¹¹⁹ e consumo di verdure in salamoia ¹²⁰.

FAMILIARITA':

Una storia familiare positiva (con un parente di primo grado con GC) è un fattore di rischio per GC¹²¹. L'entità del rischio relativo varia da paese a paese e studio, da 2 a 10¹²². La storia familiare positiva potrebbe essere un fattore di rischio come risultato di un ambiente condiviso, ad esempio il passaggio di *H. pylori* da genitori a figli o a causa di fattori genetici condivisi¹²³. Gli studi hanno mostrato due modelli di cambiamento del rischio dopo la migrazione. In primo luogo, il rischio di GC nei migranti si avvicina a quello della popolazione di origine ma non raggiunge il rischio della popolazione ospitante nell'immigrato o nella prima generazione dopo la migrazione; Occorrono almeno due generazioni per raggiungere i livelli di rischio del paese adottato^{124 125}. Il luogo di nascita è forse un fattore predittivo più forte del rischio GC rispetto all'attuale luogo di residenza^{126 127}. Questi risultati mostrano l'importanza dell'esposizione dell'infanzia nell'eziologia del GC, in modo tale che i migranti non perdano il loro rischio nella generazione che è emigrata o nei loro figli che sono migrati. Un esempio di un fattore di rischio che potrebbe richiedere due generazioni essere modificato è l'infezione da *H. pylori*, che di solito si verifica prima dei 10 anni¹²⁸, tipicamente prima di una migrazione. Anche quando i bambini nascono nel paese adottato, è probabile che contraggano *H. pylori* da genitori, fratelli maggiori o altre persone che sono emigrate dal loro paese natio¹²⁹.

FATTORI DI RISCHIO GENETICO:

Solo l'1-3% dei casi di GC si presenta come risultato di sindromi ereditarie¹³⁰, il resto sono casi sporadici di GC, per i quali non sono stati scoperti geni importanti di alta penetranza. Sindromi ereditarie:

Queste sindromi includono il cancro gastrico diffuso ereditario (HDGC), la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Peutz-Jeghers (PJS). L'HDGC è una forma ereditaria autosomica dominante di GC, solitamente con un tumore di tipo diffuso altamente invasivo, una presentazione tardiva e una prognosi infausta¹³¹. Questi cancri mostrano un'anomalia molecolare: le placche intercellulari con difetti di adesione, che potrebbero essere il risultato della perdita di espressione della proteina E-caderina. Circa il 25% delle famiglie con HDGC ha inattivato le mutazioni germinali CDH1¹³². La penetranza delle mutazioni del gene CDH1 è elevata, con un rischio stimato di > 80% per gli uomini e le donne di 80 anni e l'età media alla diagnosi di 38 anni. La FAP è una sindrome da cancro del colon-retto autosomica dominante, causata da una mutazione nel gene FAP^{133 134}. I pazienti con FAP presentano un rischio del 100% di sviluppo di cancro del colon-retto a 35-40 anni, oltre che un alto rischio di altre neoplasie, tra cui la GC. La PJS è una rara condizione ereditaria autosomica dominante, caratterizzata da poliposi gastrointestinale amartomatosa e macchie di melanina sulle labbra e sulla mucosa buccale¹³⁵. La mutazione germinale del gene LKB1, che codifica per una serina / treonina chinasi che agisce come soppressore del tumore, è una causa di PJS.

2 - DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CANCRO GASTRICO:

INTRODUZIONE:

La maggior parte dei pazienti con cancro gastrico negli Stati Uniti è sintomatica e ha già una malattia avanzata al momento della presentazione. Alla diagnosi, circa il 50% ha una malattia che si estende oltre i confini locoregionali, e solo la metà di quelli che sembrano avere un coinvolgimento tumorale locoregionale può sottoporsi a una resezione potenzialmente curativa. I cancri gastrici precoci curabili chirurgicamente sono solitamente asintomatici e rilevati solo di rado al di fuori di un programma di screening. Lo screening non è routinariamente eseguito, tranne in paesi ad elevata incidenza, come Giappone.

CARATTERISTICHE CLINICHE:

La perdita di peso e il dolore addominale persistente sono i sintomi più comuni alla diagnosi ¹³⁶. Quando presente, il dolore addominale tende ad essere epigastrico, vago e lieve, ma più grave e costante con il progredire della malattia. La disfagia è un sintomo di presentazione comune nei pazienti con tumori dello stomaco prossimale o della giunzione esofagogastrica. Il sanguinamento gastrointestinale occulto con o senza anemia da carenza marziale non è un'evenienza rara, mentre melena o ematemesi sono presenti in meno del 20% dei casi. Una sindrome pseudoacalasia può verificarsi in seguito all'ostruzione della giunzione gastroesofagea o come risultato del coinvolgimento del plesso di Auerbach. Per questo motivo, il tumore gastrico deve essere considerato nella diagnosi differenziale tra i pazienti più anziani che presentano acalasia ¹³⁷. Circa il 25% dei pazienti ha una storia di ulcera gastrica.

I pazienti possono presentare anche segni o sintomi di metastasi a distanza. La distribuzione metastatica più comune è al fegato, alle superfici peritoneali e ai linfonodi non regionali o distanti. Meno comunemente, si verificano metastasi a ovaie, sistema nervoso centrale, tessuto osseo, polmonare. Il cancro gastrico si diffonde per via linfatica, possono essere quindi apprezzabili: un'adenopatia sovraclavare sinistra (un linfonodo di Virchow ¹³⁸), un nodulo periombelico (nodo di St. Mary Joseph ¹³⁹), o linfadenopatia ascellare sinistra. La diffusione peritoneale può presentarsi associata a modularità ovarica (tumore di Krukenberg ¹⁴⁰) o ad una massa situata nel Douglas (segno di Blumer ¹⁴¹). Tuttavia, ci sono pazienti con metastasi ovariche senza altra malattia peritoneale. L'ascite può anche essere il primo segno di carcinosi peritoneale. Una massa epatica palpabile può indicare metastasi, sebbene la malattia metastatica al fegato sia spesso multifocale o diffusa ¹⁴².

Manifestazioni paraneoplastiche - Le manifestazioni sistemiche di cancro gastrico legate a fenomeni paraneoplastici si osservano raramente alla presentazione iniziale. I reperti dermatologici possono includere l'improvvisa comparsa di cheratosi seborroiche diffuse (segno di Leser-Trélat) ¹⁴³ o acanthosis nigricans ¹⁴⁴. Altre anomalie paraneoplastiche che possono verificarsi nel cancro gastrico includono un'anemia emolitica microangiopatica ¹⁴⁵, nefropatia membranosa ¹⁴⁶ e stati di ipercoagulabilità (sindrome di Trousseau) ¹⁴⁷. La poliarterite nodosa è stata riportata come singola manifestazione di un cancro gastrico precoce e chirurgicamente curabile ¹⁴⁸.

DIAGNOSI:

Endoscopia - La diagnosi tissutale e la localizzazione anatomica del tumore primitivo sono meglio ottenute con la esofagogastroduodenoscopia. È il metodo più sensibile e specifico per la diagnosi di una varietà di lesioni gastriche, esofagee e duodenali rispetto alle strategie diagnostiche alternative (come gli studi sul bario, che hanno ormai solo scopo aneddotico). L'uso precoce dell'endoscopia nei pazienti che presentano disturbi gastrointestinali può essere associato a un più alto tasso di diagnosi di tumori gastrici precoci. La capacità di eseguire la biopsia durante l'endoscopia aumenta la sua utilità clinica.

Tecniche endoscopiche - Durante l'endoscopia, ogni ulcerazione gastrica apparentemente sospetta dovrebbe essere sottoposta a biopsia. Una singola biopsia ha una sensibilità del 70% per la diagnosi di un cancro gastrico esistente, mentre l'esecuzione di sette biopsie dal margine e dalla base dell'ulcera aumenta la sensibilità a più del 98%¹⁴⁹. Mentre è chiaro che qualsiasi lesione apparentemente sospetta richieda la biopsia, potrebbe essere ancora più importante prendere numerose biopsie da ulcere gastriche più piccole, benigne, dal momento che la diagnosi di cancro gastrico precoce offre una importante possibilità di trattamento radicale. La diagnosi di neoplasia gastrica di tipo diffuso, può essere difficile per via endoscopica. Poiché questi tumori tendono a infiltrarsi nella sottomucosa e nella muscolatura propria, le biopsie superficiali della mucosa possono essere falsamente negative. Per questo motivo, la combinazione di tecniche di biopsia di strip e bite dovrebbe essere utilizzata quando si sospetta un tipo diffuso di cancro gastrico¹⁵⁰.

STAGING E VALUTAZIONE PREOPERATORIA

Sistemi di stadiazione - Esistono due principali sistemi di classificazione attualmente in uso per il cancro gastrico. La più elaborata, la classificazione giapponese, si basa su una posizione anatomica, in particolare delle stazioni linfonodali¹⁵¹. L'altro e più diffuso sistema di stadiazione, sviluppato congiuntamente dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e dall'Unione per il controllo internazionale del cancro (UICC), è la classificazione più utilizzata nell'emisfero occidentale e ora anche nei paesi asiatici.

Criteri di stadiazione TNM - Lo schema di stadiazione dell'AJCC / UICC è basato su classificazione dell'estensione tumorale, estensione linfonodale, metastasi (TNM)¹⁵². La revisione più recente della classificazione di stadiazione TNM AJCC / UICC (ottava edizione, 2017) comprende gruppi di stadi prognostici separati per stadiazione clinica e patologica, compresa la stadiazione patologica dopo terapia neoadiuvante (stadio yp). Uno dei cambiamenti più importanti rispetto alla precedente classificazione del 2010 è una ridefinizione del confine tra tumori esofagei e gastrici. I tumori che coinvolgono la giunzione esofagogastrica (EGJ) con l'epicentro del tumore a non più di 2 cm nello stomaco prossimale sono rappresentati come tumori esofagei piuttosto che gastrici. Al contrario, i tumori della giunzione esofagogastrica con il loro epicentro situato a più di 2 cm nello stomaco prossimale sono trattati come tumori dello stomaco.

Stadiazione clinica e selezione del trattamento : Sebbene la stadiazione sia determinata in modo più preciso attraverso l'analisi anatomopatologica, la stadiazione clinica dirige l'approccio iniziale alla terapia:

I pazienti che sembrano avere una malattia locoregionale (stadio I-III) sono potenzialmente curabili; tutti i pazienti con un tumore che è considerato in grado di invadere o la sottomucosa (T2 o superiore) o con un alto sospetto di coinvolgimento linfonodale dovrebbero essere sottoposti a una valutazione multidisciplinare per identificare la migliore strategia di trattamento.

I pazienti con malattia in fase IV avanzata vengono di solito indirizzati alla terapia palliativa a seconda dei sintomi e dello stato funzionale. Studi multipli indicano sia una maggiore sopravvivenza che una migliore qualità della vita con un trattamento sistemico.

Valutazione preoperatoria - Lo scopo della valutazione preoperatoria è di stratificare inizialmente i pazienti in due gruppi clinici: quelli con malattia potenzialmente resecabile e quelli con coinvolgimento sistemico.

Indicatori di non resecabilità - Gli unici criteri ampiamente accettati di non resecabilità per il cancro gastrico sono la presenza di metastasi a distanza e l'invasione di una struttura vascolare maggiore, come l'aorta, l'occlusione dell'arteria epatica o dell'asse celiaco / arteria splenica prossimale. Il coinvolgimento distale dell'arteria splenica non è un indicatore di non resecabilità;

TAC - La tomografia computerizzata dinamica (TC) con mezzo di contrasto iodato viene solitamente eseguita precocemente nella valutazione preoperatoria. Ha lo scopo di identificare la presenza di linfadenopatie, secondarismi addominali o toracici oltre ad individuare eventuali anomalie vascolari utili al chirurgo. Metastasi peritoneali e metastasi ematogene inferiori a 5 mm vengono frequentemente misconosciute dalla TC, anche usando moderne tecniche CT ¹⁵³. Nel 20-30% dei pazienti con CT negativa, la malattia intraperitoneale può essere riscontrata sia con laparoscopia di stadiazione che con esplorazione aperta ¹⁵⁴. Un'altra limitazione della TC è la sua incapacità di valutare con sicurezza la profondità dell'invasione tumorale (in particolare in piccoli tumori). La TC valuta con precisione lo stadio T del tumore primitivo solo nel 50-70% dei casi ^{155 156}. Il tumore è più spesso sottostimato perché la profondità dell'invasione è sottostimata. Questi limiti vengono parzialmente superati grazie all'utilizzo di accorgimenti tecnici come la distensione gastrica idrica o con contrasto, l'utilizzo di posizioni differenti durante l'acquisizione delle immagini.

In una serie di pazienti sottoposti a staging CT per carcinoma gastrico o carcinoma gastrico ed esofageo, i tassi di sensibilità e specificità per le metastasi nodali regionali variano da 65 a 97 e da 49 a 90 %, rispettivamente ^{157 158 159}.

Ultrasonografia endoscopica - L'ecografia endoscopica (EUS) è considerata il metodo non chirurgico più affidabile disponibile per valutare la profondità di invasione dei tumori gastrici, in particolare per le lesioni precoci (T1) ¹⁶⁰. In una revisione sistematica di studi che confrontavano la stadiazione EUS rispetto all'istopatologia come standard di riferimento, la sensibilità riassuntiva e le percentuali di specificità per distinguere T1 da tumori T2 con EUS erano 85 e 90 %, rispettivamente ¹⁶¹. La sensibilità e la specificità per distinguere T1 / 2 versus T3 / 4 tumori erano 86 e 90 %, rispettivamente.

Tuttavia, come nel caso di qualsiasi sforzo tecnico, vi è un certo grado di variabilità nell'esperienza degli operatori, che potrebbe almeno in parte rendere meno efficiente questa tecnica. Negli studi comparativi sulla stadiazione preoperatoria, l'EUS generalmente fornisce una previsione più accurata dello stadio T rispetto alla TC ^{162 163}, sebbene le più recenti tecniche TC (come la CT tridimensionale) e la risonanza magnetica possano raggiungere risultati simili in termini diagnostici accuratezza nella stadiazione T ^{164 165}. Al contrario, la precisione per la stadiazione nodale è solo leggermente maggiore per EUS rispetto a CT considerando inoltre che alcune stazioni linfonodali sono inesplorabili con questa metodica ^{166 167 168}. La citologia guidata da EUS di linfonodi sospetti e aree regionali aumenta l'accuratezza della stadiazione nodale ¹⁶⁹. L'EUS è una procedura a rischio relativamente basso, sebbene sia più invasiva della TC. Uno studio determinava il rischio di complicanze gravi allo 0,3%, la maggior parte delle quali si verificava nei tumori esofagei ¹⁷⁰. L'uso di routine della EUS staging può talvolta alterare il piano terapeutico a causa del riscontro di metastasi distanti altrimenti occulte (ad es., Lesioni epatiche del lobo sinistro, ascite) ¹⁷¹. L'EUS è importante per la valutazione di pazienti con EGC poiché una valutazione accurata dell'invasione sottomucosa è essenziale prima di considerare l'opzione della resezione mucosa endoscopica. Alla luce di queste considerazioni, l'EUS è ora raccomandata per la valutazione del pretrattamento del cancro gastrico in pazienti che non hanno

evidenza di malattia metastatica (M1) nelle linee guida della National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Scansione PET - Il ruolo della tomografia ad emissione di positroni (PET) utilizzando 18-fluorodeossiglucosio (FDG) nella stadiazione preoperatoria di adenocarcinoma gastrico rimane non routinario. Dal punto di vista della stadiazione locoregionale, l'imaging PET / TAC integrato può essere utile per confermare il coinvolgimento maligno della linfadenopatia rilevata mediante TC¹⁷². Inoltre, i tumori gastrici di tipo diffuso (carcinomi ad anello con castone) non sono avidi di FDG¹⁷³¹⁷⁴¹⁷⁵. Il vantaggio principale della PET è che è più sensibile della CT per il rilevamento di metastasi a distanza¹⁷⁶¹⁷⁷. In uno studio prospettico, la PET / TC integrata ha identificato lesioni metastatiche occulte radiograficamente in circa il 10% dei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato (malattia $\geq T3$ o $\geq N1$)¹⁷⁸. La sensibilità della scansione PET per la carcinosi peritoneale è solo del 50% circa (188). Pertanto, la PET non è un sostituto adeguato alla laparoscopia di stadiazione.

Marcatori sierologici - Livelli sierici di antigene carcinoembrionario (CEA), antigene CA 125 della glicoproteina (CA 125), CA 19-9 (antigene carboidrato 19-9, detto anche antigene del cancro 19-9) e antigene del cancro 72-4 (CA72 4) possono essere elevati nei pazienti con cancro gastrico¹⁷⁹. Tuttavia, bassi tassi di sensibilità e specificità impediscono l'uso di uno qualsiasi di questi marker sierologici come test diagnostici per il cancro gastrico. In una minoranza di pazienti, una diminuzione di CEA e / o CA 125 può essere correlata con la risposta alla terapia preoperatoria, ma le decisioni cliniche non sono mai prese sulla base delle sole modifiche del marcatore tumorale. Allo stesso modo, in molti¹⁸⁰¹⁸¹¹⁸² ma non tutti gli studi¹⁸³, l'aumento preoperatorio dei marcatori tumorali sierici è un indicatore indipendente della prognosi avversa. Tuttavia, per escludere un paziente da un esame chirurgico, non dovrebbe essere utilizzato alcun riscontro sierologico. Le raccomandazioni per la valutazione preoperatoria e la stadiazione del cancro gastrico dal NCCN non includono il dosaggio di alcun marcatore tumorale. Alcuni tumori gastrici sono associati a livelli sierici elevati di alfa-fetoproteina (AFP)¹⁸⁴¹⁸⁵.

Staging Laparoscopy - La Laparoscopia, sebbene più invasiva della TC o dell'EUS, ha il vantaggio di visualizzare direttamente la superficie del fegato, il peritoneo e i linfonodi locali. Tra il 20 e il 30% dei pazienti con una malattia superiore a T1 all'EUS, nonostante una TC negativa, ha metastasi peritoneali¹⁸⁶. Il rischio di trovare la disseminazione peritoneale occulta è ancora più alto per alcuni sottogruppi di pazienti, compresi quelli con tumori T4, o con aspetto a linitis plastica¹⁸⁷. In questi casi, l'esecuzione di una laparoscopia diagnostica può alterare la gestione (in genere evitando una laparotomia non necessaria) in circa la metà dei pazienti¹⁸⁸. Un altro vantaggio della laparoscopia è l'opportunità di eseguire la citologia peritoneale in pazienti che non hanno evidenza visibile di diffusione peritoneale. Alcuni esperti suggeriscono che tutti i pazienti con malattia dello stadio T3 / 4 dovrebbero essere sottoposti a laparoscopia di stadiazione, ma non quelli con malattia in stadio precoce¹⁸⁹. In linea con le linee guida NCCN, la laparoscopia diagnostica è particolarmente importante per i pazienti che vengono presi in considerazione per gli studi di terapia neoadiuvante.

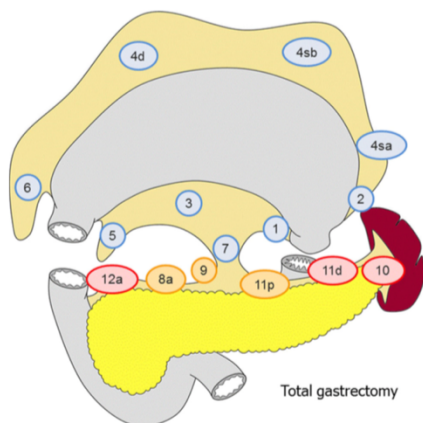
3 - STRATEGIE DI TRATTAMENTO:

CHIRURGIA:

La resezione chirurgica radicale (R0) rimane l'unica modalità di cura per il cancro gastrico localizzato. Tuttavia, la sopravvivenza è scarsa (50% a 5 anni) con la sola chirurgia, e per tale motivo sono stati introdotti all'interno della pratica clinica modalità di trattamento chemioterapico perioperatorio ed adiuvante ¹⁹⁰. La linfadenectomia estesa (D2) ha un ruolo fondamentale per quanto riguarda la terapia del cancro gastrico ¹⁹¹. Una linfadenectomia D1 è definita dalla rimozione dei linfonodi perigastrici, mentre la linfadenectomia D2 si estende ai linfonodi lungo le arterie gastriche, celiache, epatiche e spleniche di sinistra e all'ilo splenico ed epatico. Nonostante alcuni disaccordi sui benefici della dissezione D2, la maggior parte degli esperti concorda sul fatto che il carcinoma gastrico localizzato con stadio clinico > T1b sia trattato al meglio con approcci multidisciplinari e in particolare nei centri ad alto volume ¹⁹². Alcune caratteristiche del tumore come la sede del tumore, il sottotipo istologico di Lauren e la presenza di cellule ad anello con castone sono state associate al grado di risposta chemioterapica e chirurgica postoperatoria ¹⁹³.

DISSEZIONE LINFONODALE :

L'estensione della linfadenectomia ¹⁹⁴ è definita come segue in base al tipo di gastrectomia condotta. Quando l'estensione della linfadenectomia eseguita non soddisfa pienamente i criteri del livello D, la stazione dei linfonodi che è stata resecata o lasciata in situ potrebbe essere registrata come nei seguenti esempi: D1 (+No. 8a), D2 (-No 10).



GASTRECTOMIA TOTALE:

D0: linfadenectomia inferiore a D1

D1: stazioni 1-7

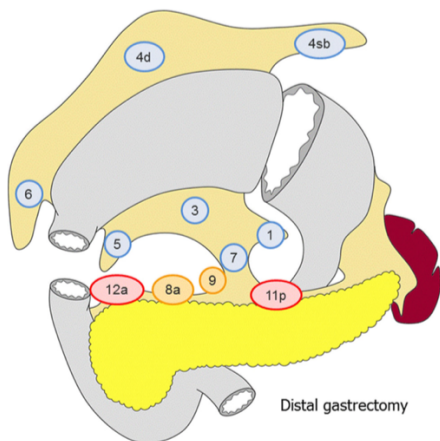
D1+: D1+ stazioni 8°, 9, 11p

D2: D1+ + 12a, 11d, 10

Per le neoplasie che invadono l'esofago:

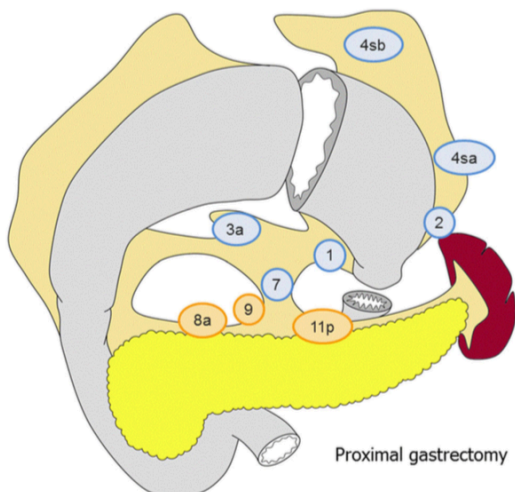
D1+ include la stazione 110

D2 include le stazioni 19, 20, 110 e 111



GASTRECTOMIA DISTALE:

- D0: linfadenectomia inferiore a D1
- D1: stazioni 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7
- D1+: D1+ stazioni 8a,9
- D2: D1+ + 11p, 12a



GASTRECTOMIA POLARE SUPERIORE:

- D0: linfadenectomia inferiore a D1
- D1: stazioni 1,2,3a,4sa,4sb,7
- D1+: D1+ stazioni 8a,9,11p

Per le neoplasie che invadono l'esofago:
D1 include la stazione 110

ESTENSIONE DELLA LINFADENECTOMIA:

Una delle aree più controverse della gestione chirurgica del cancro gastrico è l'estensione ottimale della dissezione linfonodale. I chirurghi giapponesi eseguono abitualmente una linfadenectomia estesa, una pratica che da molti viene ritenuta responsabile di migliori tassi di in Asia rispetto alle serie occidentali ¹⁹⁵. Per "linfadenectomia estesa" si intende una dissezione linfonodale D2 D3. La dissezione D3 è una linfadenectomia super estesa. Il termine è stato usato per descrivere una linfadenectomia D2 associata alla rimozione dei linfonodi all'interno delle regioni porto epatica e periaortica (stazioni da 1 a 16), mentre altri usano il termine per indicare una linfadenectomia D2 più la dissezione craniale periaortica (PAND) ¹⁹⁶. La maggior parte dei chirurghi occidentali ¹⁹⁷ classificano la malattia in queste regioni come metastasi a distanza e non rimuovono routinariamente i linfonodi in queste aree durante una gastrectomia potenzialmente curativa. Gli argomenti a favore della linfadenectomia estesa (ovvero D2 o D3 versus D1) sono che la rimozione di un numero maggiore di linfonodi comporta una maggior probabilità di asportare eventuali spread neoplastici residui ^{198 199}. Altro effetto di una linfadenectomia estesa è una stadiazione

più accurata ^{200 201}. Il conseguente miglioramento della sopravvivenza specifica dello stadio può spiegare, in parte, i migliori risultati nei pazienti asiatici.

L'influenza del conteggio totale dei linfonodi sulla sopravvivenza stadio-specifica è stata studiata in una serie di 3814 pazienti sottoposti a gastrectomia per T1-3N0-1 ²⁰². Per ogni sottogruppo stadio (T1 / 2N0, T1 / 2N1, T3N0, T3N1), la sopravvivenza era significativamente migliore in caso di linfadenectomia estesa.

D1 Vs D2

Vi sono due motivazioni principali a sfavore dell'uso routinario di una linfadenectomia estesa: la maggiore morbilità e mortalità associate e la mancanza di un beneficio di sopravvivenza per la linfadenectomia estesa nella maggior parte dei grandi studi randomizzati. Studi prospettici randomizzati multipli in popolazioni asiatiche e occidentali non hanno mostrato un beneficio complessivo di sopravvivenza della D2 rispetto alla linfadenectomia D1 ^{203 204} o della D3 rispetto alla linfadenectomia D2 ^{205 206 207 208}. Due ^{209 210} di tre meta-analisi separate che confrontano D1 versus la dissezione D2 hanno concluso che non c'è alcun beneficio di sopravvivenza per la linfadenectomia D2, sebbene l'analisi più recente e abbia trovato un modesto vantaggio per la linfadenectomia D2 in termini di sopravvivenza specifica per malattia, che è stata controbilanciata da un più alto tasso di mortalità postoperatoria ²¹¹. Entrambe le meta-analisi che studiano il beneficio della D2 rispetto alla linfadenectomia più estesa hanno concluso che non vi è alcun beneficio significativo sulla sopravvivenza dalla linfadenectomia estesa ^{212 213}. La maggior parte degli studi randomizzati multipli non sono riusciti a dimostrare un beneficio di sopravvivenza per D2 rispetto alla dissezione nodale D1 in pazienti con carcinoma gastrico. Tuttavia, molti clinici ritengono che i due più grandi studi (Dutch trial e Medical Research Council trial [MRC] ^{214 215 216}) fossero imperfetti e sottodimensionati per mostrare un vantaggio in termini di sopravvivenza alla linfadenectomia D2.

Studio MRC - L'MRC ha indagato in 400 pazienti sottoposti a resezione potenzialmente curativa la linfadenectomia D1 o D2 ²¹⁷. La morbilità postoperatoria era significativamente maggiore nel gruppo D2 (46 rispetto al 28%), così come la mortalità operatoria (13 contro 6%). L'eccesso di morbilità e mortalità erano chiaramente associati all'uso di splenectomia e pancreasectomia distale per ottenere una completa dissezione linfonodale. I risultati si sono peraltro confermati con il follow-up a lungo termine (tassi di sopravvivenza a cinque anni del 33% contro 35%) ²¹⁸.

Studio Dutch - Il più ampio studio randomizzato è stato condotto dal Dutch Cancer Group e ha confrontato D1 con linfadenectomia D2 in 711 pazienti trattati con intento curativo ^{219 220}. Questo studio si basava sull'input di un chirurgo giapponese, che ha addestrato i chirurghi olandesi e supervisionato le procedure operative. In questo studio sia la morbilità postoperatoria (43 contro il 25%) che la mortalità (10 contro 4%) erano più elevate nel gruppo D2 e un vantaggio di sopravvivenza statisticamente significativo nel gruppo di dissezione radicale non è stato osservato, né a livello iniziale ²²¹ né con follow-up ^{222 223}, nonostante un rischio significativamente più basso di recidiva. Questo è stato attribuito all'impatto negativo dell'aumentata mortalità operatoria in questo gruppo ²²⁴. Il processo olandese è stato aggiornato con un follow-up di 15 anni ²²⁵. Le curve di sopravvivenza hanno continuato a separarsi, sebbene la differenza nella sopravvivenza complessiva non sia ancora statisticamente significativa (22 contro il 28% nei bracci D1 e D2, rispettivamente, $p = 0,34$). Tuttavia, il tasso di mortalità correlato al cancro gastrico è significativamente più alto nel braccio D1 (48 rispetto al 37%), mentre i tassi di mortalità dovuti ad altre cause non erano differenti. Questo supporta il concetto che se la dissezione D2 possa essere eseguita con una bassa mortalità operatoria, simile a quella di una dissezione D1 (come avviene nei centri ad alto volume) con miglioramento della sopravvivenza.

D2 vs D3:

Lo studio multicentrico Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 9501 ha assegnato in modo casuale 523 pazienti a D2 rispetto a D3 (D2 + PAND) dissezione. La percentuale complessiva di complicanze perioperatorie nel gruppo D3 era significativamente più alta (28,1 contro 20,9%), sebbene non vi fossero differenze nelle principali complicanze (perdita anastomotica, fistola pancreatica, ascesso addominale, polmonite) e la mortalità perioperatoria era molto bassa (0,8%) in entrambi i gruppi ²²⁶. La DFS (circa il 63% in entrambi i gruppi) e la OS (70 contro il 69%) non erano migliori dopo la linfadenectomia estesa ²²⁷. I dati dello studio JCOG e quelli di altri gruppi ^{228 229} suggeriscono che una dissezione D2 può essere eseguita in sicurezza con un tasso di mortalità perioperatoria inferiore al 2%.

L'analisi Cochrane 2015 dello studio JCOG e altri due studi randomizzati più piccoli di D2 versus D3 (con PAND) ^{230 231} hanno concluso che la resezione dei nodi paraaortici non ha fornito alcun beneficio significativo sulla sopravvivenza ²³². Pertanto, la linfadenectomia paraaortica non dovrebbe essere considerata una pratica di routine per il trattamento chirurgico del cancro gastrico.

CHIRURGIA MINI INVASIVA:

I risultati sinora riportati in letteratura dimostrano che la gastroresezione sub-totale distale per carcinoma gastrico può essere realizzata con tecnica laparoscopica e che tale metodica, eseguita da un operatore esperto, non è gravata da maggiori morbilità e mortalità post-operatorie, può rispettare i principi di chirurgia oncologica che vengono applicati in corso di laparotomia ²³³. In particolare, sia studi randomizzati che studi prospettici completati di recente hanno dimostrato che il numero di linfonodi asportati in corso di chirurgia laparoscopica è simile a quello che si ottiene in corso di chirurgia laparotomica²³⁴. Pertanto in molti paesi orientali la gastroresezione subtotale distale laparoscopica è diventata la procedura di scelta e recenti meta-analisi hanno confermato che tale metodica consente di ottenere risultati simili alle procedure open oltre che in termini di morbilità, anche in termini di sopravvivenza e di intervallo libero da malattia²³⁵.

CITOLOGIA E LAVAGGIO PERITONEALE:

L'esame citologico del liquido di lavaggio peritoneale è una indagine intraoperatoria di facile esecuzione. All'apertura della cavità addominale si irriga con 200 ml di soluzione fisiologica la regione sotto-mesocolica favorendo delicatamente con la mano la dispersione tra i visceri del liquido che viene quindi raccolto in corrispondenza del cavo di Douglas. È importante eseguire questo lavaggio prima di eseguire altre manovre chirurgiche. In pazienti con carcinoma dello stomaco la presenza di cellule neoplastiche nella cavità peritoneale rappresenta un fattore prognostico negativo²³⁶. L'incidenza di recidiva peritoneale nei pazienti con citologia positiva è molto elevata e la sopravvivenza dei casi trattati con la sola chirurgia è paragonabile a quella dei pazienti con metastasi a distanza²³⁷.

CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA:

Lo studio MAGIC ha stabilito evidenze di Livello 1 per l'approccio perioperatorio ²³⁸. Un totale di 503 pazienti con adenocarcinoma gastrico, GEJ ed esofageo sono stati arruolati e quindi randomizzati a chemioterapia perioperatoria comprendente epirubicina, cisplatino e infusional 5- fluorouracile (5-FU) (ECF) mentre in un altro braccio sono stati randomizzati solo pazienti candidati a chirurgia resettiva a scopo radicale. In questo studio, solo il 34% dei pazienti ha ricevuto un trattamento chemioterapico completo e solo il 68% dei pazienti ha proceduto con l'intervento chirurgico. L'ECF, tuttavia, ha migliorato sia la sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia l'OS. La chemioterapia perioperatoria non ha mostrato invece alcun beneficio nello studio EORTC 40954 dall'Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro ²³⁹. La mancanza di un vantaggio di sopravvivenza potrebbe essere attribuita ai tassi molto più elevati di resezione D2 (oltre il 92% in entrambi i bracci in contrasto con

il 43% nello studio MAGIC), che potrebbe mitigare i benefici della chemioterapia preoperatoria ²⁴⁰. Per verificare tali evidenze vi è attualmente un trial giapponese in corso (JCOG0501) con lo scopo di confrontare l'attuale standard di cura, cioè un intervento chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante S-1, con neoadiuvante cisplatino e S-1 (una fluoropirimidina orale) ²⁴¹. Sebbene i risultati di questo studio siano molto attesi, la diversa biologia dei tumori nella popolazione giapponese rende discutibile un confronto con la popolazione occidentale.

Lo studio multicentrico randomizzato FLOT4-AIO di fase 3 ha confrontato la chemioterapia perioperatoria con la tripletta a base di taxano FLOT (docetaxel, oxaliplatino e 5-FU / LV) alla tripletta ECF / ECX a base di antracicline per 716 pazienti con localizzazione adenocarcinoma gastrico o giunzione gastro esofagea (EGJ) (245). Il 37% dei pazienti con ECF / ECX rispetto al 50% con FLOT ha completato la chemioterapia perioperatoria pianificata. FLOT ha migliorato la OS mediana (35 mesi con ECF / ECX rispetto a 50 mesi con FLOT, HR = 0,77, IC 95%: 0,63-0,94, P = 0,012). La linea FLOT ha anche migliorato la PFS mediana (18 mesi con ECF / ECX rispetto a 30 mesi con FLOT, HR = 0,75, IC 95%: 0,62-0,91, P = 0,004). Tuttavia, dopo 24 mesi, la differenza nelle curve di sopravvivenza si è evidenziata meno significativa, pertanto sarà necessaria la valutazione di tale linea neoadiuvante con studi dal maggior follow-up. Lo schema FLOT ha dimostrato una notevole tossicità, con una mortalità dai 7 ai 90 giorni, in pazienti potenzialmente curabili tramite altro regime chemioterapico o dalla chirurgia²⁴².

CHEMIORADIOTERAPIA POSTOPERATORIA:

L'indicazione della chemioradioterapia adiuvante proviene dallo studio Intergroup-0116 ("regime Macdonald") per carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea, che ha dimostrato un beneficio significativo per OS a favore della chemioradioterapia adiuvante ²⁴³. Questo beneficio in termini di OS e recidiva di malattia, con aumento della sopravvivenza libera (DFS) persiste dopo più di 10 anni di follow-up mediano ²⁴⁴. La principale limitazione di questo studio è stata l'insufficiente dissezione linfonodale nella maggior parte dei pazienti; infatti in più della metà dei pazienti è stata eseguita una resezione D1, mentre solo il 10% è stato sottoposto a dissezione linfonodale D2.

Lo studio ARTIST ha confrontato il beneficio della chemioradioterapia adiuvante rispetto alla chemioterapia adiuvante in 458 pazienti dopo una resezione R0 (con dissezione D2). Lo studio ARTIST non ha dimostrato alcuna differenza statistica nel suo endpoint primario, tasso di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni (DFS), tra i due gruppi. Un aggiornamento ²⁴⁵ pubblicato di recente ha confermato il miglioramento del DFS con chemioradioterapia adiuvante per i pazienti con linfonodi positivi, tuttavia, non vi è stato alcun miglioramento dell'OS nonostante un prolungato intervallo di follow-up.

CRITICS è uno studio internazionale, multicentrico di fase 3 che ha arruolato pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione reseccabile (stadio Ib-IVa) ²⁴⁶. A seguito di chemioterapia neoadiuvante con ECX o EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina) e almeno un intervento chirurgico D1, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere chemioterapia o chemioradioterapia con cisplatino e capecitabina. Un tasso di sopravvivenza a 5 anni quasi identico è stato dimostrato nel braccio chemioterapico e chemioradioterapico (40,8% vs 40,9%, rispettivamente), confermando un grado simile di efficacia tra i due approcci terapeutici (P = 0,99). Tuttavia, il 52% dei pazienti nel braccio chemioterapico e il 47% nel braccio chemioradioterapico non hanno completato le terapie assegnate. Questi dati dello studio CRITICS sottolineano l'importanza dell'approccio terapeutico preoperatorio per prevenire le recidive locoregionali.

CHEMIOTERAPIA POSTOPERATORIA:

La chemioterapia adiuvante postoperatoria in seguito a dissezione linfonodale D2 ha mostrato benefici per OS e DFS in Giappone ²⁴⁷. Un ulteriore studio asiatico, lo studio CLASSIC ha assegnato in modo

casuale 1035 pazienti a ricevere capecitabina e oxaliplatino (CapeOx) per 6 mesi dopo gastrectomia e linfolectomia D2 versus osservazione. Un beneficio DFS è stato mostrato in pazienti trattati con CapeOx (a 3 anni, HR = 0,56, IC 95%: 0,44-0,72, P <0,0001). La OS stimata a 5 anni era del 78% nel braccio adiuvante di CapeOx contro il 69% nel braccio di osservazione ²⁴⁸.

In accordo con gli studi e le meta-analisi precedentemente analizzati, la chemioterapia perioperatoria (Europa), la chemioradioterapia postoperatoria (Stati Uniti) e la chemioterapia postoperatoria dopo gastrectomia con una dissezione linfonodale D2 (Asia) dovrebbero essere considerate opzioni standard di trattamento per GC localmente avanzato ma resecabile.

MALATTIA AVANZATA METASTATICA:

La prognosi del carcinoma gastrico avanzato o metastatico è scarsa con una percentuale di OS a 5 anni solo del 4%. La terapia standard di cura per i pazienti con malattia avanzata non resecabile è la chemioterapia. Con l'arrivo della terapia biologica, è attualmente in corso una valutazione multidimensionale per selezionare un trattamento basato sulle caratteristiche molecolari della malattia. Il trattamento del cancro gastrico in questo contesto non è cambiato radicalmente negli ultimi decenni, è principalmente palliativo e solo due nuovi agenti sono stati approvati (trastuzumab e ramucirumab). Le linee chemioterapiche con due o tre farmaci sono lo standard, tra questi il regime di prima linea più popolare contiene un platino più una fluoropirimidina (5-FU, capecitabina e S-1). Altri agenti attivi includono taxani, antracicline, irinotecan e agenti biologici come trastuzumab per i tumori gastrici sovraesprimono HER2. Combinazioni di due o più farmaci citotossici raggiungono tassi di risposta più alti e secondo una meta-analisi migliorano la sopravvivenza rispetto alla monochemioterapia ²⁴⁹.

TERAPIA DI PRIMA LINEA:

Nella terapia di prima linea esistono alti gradi di evidenza per l'efficacia di docetaxel ²⁵⁰, cisplatino / oxaliplatino ²⁵¹ e trastuzumab ²⁵². In uno studio di fase 3 su 445 pazienti con malattia metastatica, l'aggiunta di docetaxel a cisplatino e 5-FU provocava un miglioramento in termini di tasso di risposta alla terapia (37 vs 25%; P = 0,01) e aumento dell'OS (9,2 vs 8,6 mesi; P = 0,02), a scapito di un alto tasso di neutropenia febbrile (30%) ²⁵³. Sebbene il miglioramento della sopravvivenza fornito dalla combinazione fosse statisticamente significativo, è discutibile il beneficio in termini di OS a meno di 1 mese, specialmente nel contesto di tossicità significative. In un altro trial randomizzato di fase 3 su 1002 pazienti, è stata utilizzata capecitabina orale (X) invece di 5-FU infusione e oxaliplatino (O) non nefrotossico come sostituto del cisplatino (EOX) nel tentativo di migliorare il regime di ECF ²⁵⁴. La combinazione EOX ha dimostrato un profilo di tossicità migliore ed è stata efficace almeno quanto l'ECF. I tempi mediani di sopravvivenza per il braccio di controllo di ECF, ECX, EOF ed EOX erano 9,9, 9,9, 9,3 e 11,2 mesi, rispettivamente.

In un altro studio di fase III si è proceduto con la randomizzazione di 305 pazienti tra terapia con S-1 versus l'associazione di S-1 e cisplatino ²⁵⁵. L'aggiunta di cisplatino a S-1 ha offerto un beneficio OS di 2 mesi rispetto all' S-1 da solo (13,0 vs 11,0 mesi, P = 0,04); fornendo così prove della superiorità dell'aggiunta di un agente di platino a una fluoropirimidina come opzione di trattamento ragionevole nella malattia metastatica.

Il **trastuzumab** è stato un successo come primo agente biologico con attività clinica documentata nella prima linea avanzata e metastatica del carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea. Nello studio ToGA, 584 pazienti con sovra espressione di HER2 dimostrata mediante immunohistochimica (IHC) o ibridazione in situ fluorescente (FISH) sono stati randomizzati a ricevere cisplatino più una fluoropirimidina con o senza trastuzumab ²⁵⁶. L'aggiunta della terapia HER2 mirata alla chemioterapia ha aggiunto un beneficio OS di 2,7 mesi da 11,1 a 13,8 mesi (HR = 0,74, IC 95%: 0,60-0,91, P = 0,0046). Dopo un prolungato follow-up, sembra esserci un minore beneficio di sopravvivenza dall'aggiunta di trastuzumab (HR = 0,80) ²⁵⁷, il che implica che la risposta inizialmente significativa

al trastuzumab potrebbe essere a breve termine. Questo studio ha portato all'approvazione della prima combinazione dell'agente mirato alla chemioterapia ed è diventato lo standard di cura per i pazienti con tumori con sovra espressione di HER2.

La combinazione di un composto di platino e una chemioterapia a base di fluoropirimidina (5-FU o capecitabina), con l'introduzione di trastuzumab per la popolazione con sovra espressione di HER2 rimane lo standard di cura di prima linea.

TERAPIA DI SECONDA LINEA:

Vi è stata una lunga discussione sul beneficio della chemioterapia di seconda linea nel carcinoma gastrico metastatico, tuttavia, gli studi pubblicati più recentemente indicano un modesto beneficio di sopravvivenza quando la chemioterapia viene confrontata con la migliore terapia di supporto (BSC)²⁵⁸ ²⁵⁹. Nella seconda linea la sovrapposizione con immunoterapia HER2 mirata o inibitori della tirosin-chinasi (TKI) non hanno dimostrato vantaggi. **Ramucirumab** è un antagonista del recettore dell'anticorpo monoclonale IgG1 completamente umanizzato per legare il dominio extracellulare di VEGFR-2, bloccando così il legame dei ligandi del VEGF e inibendo l'attivazione del recettore, con il risultato finale di una inibizione dell'angiogenesi. Nello studio RAINBOW, ramucirumab è stato aggiunto al paclitaxel settimanale come terapia di seconda linea in 665 pazienti con carcinoma gastrico metastatico, dimostrando un miglioramento significativo sia in PFS che OS rispetto al solo paclitaxel ²⁶⁰.

TERAPIA DI TERZA LINEA:

Apatinib è un inibitore delle tirosin chinasi con spiccata attività contro VEGFR-2. Il suo ruolo è stato valutato in 267 pazienti, principalmente cinesi, con carcinoma gastrico metastatico ²⁶¹. Questo studio ha raggiunto il suo endpoint primario che mostra un miglioramento significativo in OS e PFS. L'inibitore delle tirosin-chinasi **regorafenib** ha prolungato la PFS rispetto al placebo in 147 pazienti che avevano ricevuto 1 o 2 linee di chemioterapia precedente per carcinoma gastrico avanzato, nella fase 2 dello studio INTEGRATE ²⁶².

TERAPIA DI CONVERSIONE PER CARCINOMA GASTRICO AVANZATO:

Un altro problema non ancora risolto è la terapia di conversione per il cancro gastrico. È definito come un trattamento chirurgico che mira a ottenere una resezione R0 dopo la chemioterapia per tumori originariamente non resecabili o borderline resecabili per ragioni oncologiche e / o tecniche. Yoshida et al. ha proposto una classificazione basata sulla biologia e sulle caratteristiche eterogenee del carcinoma gastrico in stadio IV, proponendo nuove categorie di classificazione basate sull'assenza (categorie 1 e 2) o presenza (categorie 3 e 4) di disseminazione peritoneale rilevabile macroscopicamente ²⁶³.

NUOVE TERAPIE:

Gli immunomodulatori sono emersi in oncologia come una delle nuove aree più favorevoli dello sviluppo di farmaci. Per questi agenti è stata osservata un'attività verso un ampio spettro di neoplasie ematologiche e tumori solidi. Il sottotipo molecolare del carcinoma gastrico EBV dimostra alta espressione di interleuchina-12 ed elevata espressione di PD-L1 e PD-L2, che indica la potente presenza di cellule immunitarie e rinforza l'uso di immunomodulatori nel cancro gastrico²⁶⁴. - **Pembrolizumab** è un anticorpo monoclonale IgG4 altamente specifico che blocca l'interazione tra PD-1 e i suoi ligandi PD-L1 e PD-L2. La sicurezza e l'attività di pembrolizumab sono state studiate in pazienti fortemente pretrattati con carcinoma gastrico nello studio di fase 1 KEYNOTE-012 ²⁶⁵. La

sequenziamento genomico ha rivelato uno stato di alta instabilità microsatellitare (MSI-H) nel 17% e circa la metà pazienti con tumori MSI-H ha risposto. Lo stato di MSI-H è correlato all'elevato carico mutazionale del tumore e i pazienti con tumori MSI-H (colorettali e non) hanno dimostrato notevoli risposte alla terapia anti-PD1 in un ampio spettro di tumori solidi ²⁶⁶. - Nivolumab è un altro inibitore della PD-1 nei pazienti pesantemente pretrattati con carcinoma gastrico o GEJ stato sia con PD-L1-positivo che negativo, con un ORR del 14% accompagnato da un profilo di sicurezza accettabile, in base ai risultati della fase 1/2 CHECKMATE -032 trial ²⁶⁷. La positività della PD-L1 (espressione di PD-L1 superiore all'1%) è stata associata a risposte migliori. Dato il rapido sviluppo di nuovi agenti, gli studi tradizionali non possono valutare in modo efficiente tutte le combinazioni possibili. FRAZIONE (valutazione rapida in tempo reale delle terapie combinate in immuno-oncologia) è un innovativo programma di sperimentazione clinica promettente che consente l'aggiunta di nuovi regimi di combinazione di immunoterapia, nonché il ritiro di quelli inefficaci che è in corso ²⁶⁸.

4 - MATERIALI E METODI:

L'attuale studio ha un disegno retrospettivo monocentrico ed è stato condotto presso un centro ospedaliero di cure terziarie della Lombardia. Tra gennaio 2007 e dicembre 2017, sono stati arruolati retrospettivamente 391 pazienti affetti da neoplasia gastrica e sottoposti a gastrectomia totale o subtotale ad intento curativo, presso il Dipartimento di Chirurgia Generale, ASST Cremona.

Tutti i pazienti sono andati incontro ad un workup preoperatorio in accordo con le linee guida NCCN²⁶⁹, eseguendo TC torace-addome con mezzo di contrasto, EGDS con esame istologico, ecoendoscopia sulla base di un giudizio multidisciplinare.

Per ciascun paziente è stato ottenuto il referto istologico definitivo dell'intervento.

Le variabili analizzate sono: età, sesso, tipo di intervento chirurgico (gastroresezione vs gastrectomia totale, sito del tumore primitivo (cardiale vs non-cardiale), istologia del tumore (intestinale vs diffusa), invasione tumorale (T1-2 vs T3-4), stato linfonodale (N0 vs N+), margini di resezione (R0 vs R1-2), grado (G1-2 vs 3-4), HER2 positività, infezione da *Helicobacter Pylori* (HP), chemioterapia (neo) adiuvante (CT), chemioradioterapia adiuvante (CTRT), numero di linfonodi asportati con intervento chirurgico e tipo di linfadenectomia eseguita (D1 versus D2-D2+).

Tutte le segnalazioni patologiche sono state riviste al fine di stabilire la stadiazione del TNM secondo l'ultima classificazione TNM (edizione UICC, 8^o ed.²⁷⁰). In base alla data dell'intervento, sono state definite due diverse coorti: pazienti operati dal 2007 fino al 2011 e dal 2012 al 2017.

ANALISI STATISTICA:

Sono state utilizzate statistiche descrittive per riepilogare i dati e il test del chi quadrato è stato utilizzato per valutare le differenze tra i gruppi. L'Overall Survival (OS) è stata definita attraverso il metodo Kaplan-Meier e le differenze tra i gruppi attraverso il Log Rank test. Per determinare se esistessero fattori prognostici, i dati su Overall Survival sono stati analizzati mediante regressione di Cox e il modello finale è stato ottenuto utilizzando il metodo step-wise. Le analisi statistiche sono state eseguite dal pacchetto software STATA 13 (Texas, USA). Un valore p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

L'approvazione per questo progetto è stata ottenuta prima che lo studio iniziasse dal Comitato Etico Istituzionale (numero di valutazione del servizio 256, protocollo 16821/17, data 05 giugno 2017).

FOLLOW UP:

Il follow-up è stato eseguito utilizzando registri ambulatoriali, visite, lettere e telefonate per seguire i pazienti dopo l'operazione. I pazienti sono stati seguiti ogni 3 mesi per 2 anni e successivamente ogni 6 mesi dagli anni post-operatori dal 3 al 5.

I criteri di esclusione sono stati definiti come segue: età minore di 18 anni, metastasi a distanza, trattamento con chemioterapia o radioterapia in anamnesi per altra patologia (esclusa la terapia neoadiuvante perioperatoria), mancanza di una diagnosi patologica, gastrectomia palliativa o intervento di emergenza per sanguinamento, perforazione o occlusione.

5 – RISULTATI:

Circa 650 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia gastrica presso l'Ospedale di Cremona tra il 2007 e il 2017. Abbiamo escluso i pazienti il cui intervento è stato palliativo e gli interventi chirurgici eseguiti in condizioni di malattia metastatica clinicamente evidente. Sono stati esclusi anche pazienti con istologie diverse dall'adenocarcinoma dello stomaco e tumori esofagei. In alcuni casi, il workup preoperatorio ha sottostadiato la malattia e solo dopo l'intervento chirurgico, i reperti patologici hanno mostrato un'estensione metastatica del tumore: questi casi sono stati considerati nell'analisi finale. Utilizzando il nostro database, abbiamo ottenuto il numero finale di 391 pazienti con informazioni cliniche, patologiche e di follow-up disponibili; 202 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico nel periodo 2007-2011 e 189 tra il 2012 e il 2017.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI:

Si tratta di una coorte di 391 pazienti con un rapporto uomo/donna di 1,5:1. L'età media alla diagnosi, nel nostro gruppo di pazienti, è di 73,54 anni (range min 41- max 92) con una predominanza di diagnosi che si è verificata oltre i 65 anni (77,7%).

Per quanto riguarda l'istologia ci siamo trovati di fronte ad un adenocarcinoma di tipo intestinale nel 68,3% dei casi e di tipo diffuso nel 31,5 % dei casi.

Nell'11,7% dei pazienti la localizzazione della primitività era a livello del cardias mentre nel 88,3% dei pazienti la localizzazione della neoplasia era a livello non cardiaco (piloro 4,13%, fondo 3,52% , antro 33,88%, corpo 36,08%, angulus 6,89%).

In alcuni casi, i pazienti avevano subito precedenti resezioni gastriche per ragioni non oncologiche (es. ulcera gastrica); questi casi di neoplasie del moncone gastrico sono stati inclusi nel database, ma esclusi dall'analisi statistica.

VARIABILI CHIRURGICHE:

I pazienti sono stati sottoposti a gastrectomia parziale (58,9%) o totale (41,1%), in base alla localizzazione e all'estensione della primitività.

Nel 54,5% dei casi è stata eseguita una linfadenectomia estesa (D2 o D2+) (Tabella 1). Il tipo di intervento chirurgico non è cambiato nel corso degli anni, ma per quanto riguarda la linfadenectomia abbiamo potuto documentare una differenza statisticamente significativa, con un drastico calo della D1 che, dal 64% dei casi del periodo 2007-2012, è scesa al 26% dei casi nel periodo 2012-2017

Nello stesso modo, la linfadenectomia estesa è risultata crescere in modo statisticamente significativo nel corso degli anni. (Tabella 2).

Il numero medio di linfonodi asportati è stato di 20,98 (deviazione standard (SD) 10,99) per il periodo 2007-2011 e 23,53 (SD 12,47) per il periodo 2012-2017 (p = 0,040).

REPERTI PATOLOGICI:

L'esame istologico definitivo ha mostrato la presenza di adenocarcinomi di tipo intestinale in 244 pazienti (il 68,3% dei casi), mentre tumori diffusi o sottotipi misti erano presenti in 113 pazienti (il 31,7% dei casi).

Per quanto riguarda lo stadio TNM, in circa la metà dei pazienti si trattava di uno stadio III (46%): in particolare nel 32, % dei casi si trattava di un T1-T2 e nel 68% di un T3-T4.

Nel 67,3% dei casi abbiamo riscontrato metastasi linfonodali (263 pazienti), mentre in 128 pazienti i linfonodi non erano patologici (32,7%).

In 35 casi (9%) i margini di resezione dopo l'intervento sono risultati microscopicamente (R1) o macroscopicamente (R2) positivi per malattia.

Abbiamo riscontrato un Grading basso (G1-G2) nel 46,5% dei casi ed un Grading elevato (G3-G4) nel 53,5% dei pazienti.

L'espressione HER2, disponibile solo in 113 casi, era presente nel 68,1% dei pazienti mentre l'infezione da *Helicobacter Pylori* è stata rilevata istologicamente nel 24% dei casi.

GESTIONE CLINICA:

Purtroppo non è stato possibile risalire a che tipo di trattamento medico fossero stati sottoposti alcuni pazienti; su 325 pazienti solo 120 (36,9%) hanno ricevuto un trattamento adiuvante.

I regimi chemioterapici più utilizzati sono stati quelli a base di fluoropirimidina (ad es. 5-fluorouracile e acido folinico o FOLFOX); solo 30 pazienti (7,7%) hanno ricevuto un trattamento neoadiuvante, con una preferenza per triplette contenenti cisplatino e 5-fluorouracile (ad es. TCF o ECF).

La radioterapia adiuvante, concomitante o sequenziale alla chemioterapia postoperatoria (CTRT) è stata somministrata in 50 casi (18,5%) (Tabella 1). In questo caso i principali agenti radiosensibilizzanti impiegati sono stati capecitabina e 5-fluorouracile. In nessun caso la CTRT è stata somministrata prima dell'intervento chirurgico.

RISULTATI DI SOPRAVVIVENZA:

Al momento dell'elaborazione dei dati, il follow-up medio è stato di 25,5 mesi e la sopravvivenza (OS) media di 31,3 mesi, con un intervallo di confidenza (IC) del 95% (23,5-38,7).

L'età avanzata e la localizzazione cardiaca sono le caratteristiche cliniche che, all'analisi univariata, sono risultate essere associate ad una sopravvivenza (OS) peggiore.

Per quanto riguarda le variabili chirurgiche, uno stadio TNM più elevato (con T e N più elevati), un grading alto (G3-G4), la presenza di malattia oligometastatica e margini di resezione positivi hanno portato a una sopravvivenza significativamente peggiore, mentre il tipo istologico (intestinale vs diffuso) non ha influito sulla sopravvivenza.

La somministrazione del trattamento postoperatorio (CT adiuvante o CTRT) è stata associata ad un risultato migliore (Tabella 3). Il tempo medio di recidiva (TTR) è stato di 23,2 mesi (IC 95% 9,0-52,4). La recidiva di malattia è stata registrata nel 28,5% dei casi senza differenze significative tra i gruppi di età e, all'analisi univariata, è risultata influenzare negativamente l'OS (HR 2,51) (Tabella 3).

All'analisi multivariata per OS, le variabili significativamente associate alla sopravvivenza sono state: età ($p = 0,002$), stadio ($p < 0,001$), margini di resezione positivi ($p < 0,001$), CT adiuvante (HR = 0,61, $p < 0,010$) e posizione della neoplasia (cardias vs non-cardias) ($p = 0,029$). (Tabella 4).

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

Factor	Pts	Pts %	Total Events	Events %	p-value (X2)
Sex					
Male	234	59,8%	141	60,3%	0,7433
Female	157	40,2%	92	58,6%	
Age (yrs)					
<65	87	22,3%	36	41,4%	<0,001
≥65	304	77,7%	197	64,8%	
Location					
Cardia	44	11,7%	34	77,3%	0,0246
Non-cardia	333	88,3%	199	59,8%	
Others ^a	14				
Histology (Lauren)					
Intestinal	244	68,3%	157	64,3%	0,5909
Diffuse (or mixed)	113	31,7%	76	67,3%	
Unknown ^a	34				
T invasion					
T1 - T2	125	32,0%	62	49,6%	0,0058
T3 - T4	266	68,0%	171	64,3%	
Lymphnodes					
Negative	128	32,7%	62	48,4%	0,0017
Positive	263	67,3%	171	65,0%	
TNM Staging^b					
I	91	23,3%	41	17,6%	<0,001
II	85	21,7%	42	18,0%	
III	180	46,0%	123	52,8%	
IV	35	9,0%	27	11,6%	
Resection border					
Negative	356	91,0%	204	57,3%	0,0033
Positive	35	9,0%	29	82,9%	
(oligo)metastases					
No	164	81,2%	96	58,5%	0,0081
Yes	38	18,8%	31	81,6%	
Grade of differentiation					
G1 - G2	180	46,5%	98	54,4%	

G3 - G4	207	53,5%	130	62,8%	0,0956
Lymphadenectomy					
D1	178	45,5%	118	66,3%	
D2 - D2+	213	54,5%	115	54,0%	0,0136
Neoadj CT^b					
No	359	92,3%	216	60,2%	
Yes	30	7,7%	17	56,7%	0,7071
Adj CT					
No	205	63,1%	140	68,3%	
Yes	120	36,9%	60	50,0%	0,0011
RT-CT^b					
No	220	81,5%	123	55,9%	
Yes	50	18,5%	23	46,0%	0,2044
Type of Surgery^b					
Partial	228	58,9%	132	57,9%	
Total	159	41,1%	101	63,5%	0,2658
Tumor Recurrence^b					
No	206	70,8%	93	45,1%	
Yes	85	29,2%	75	88,2%	<0,001
HER2 Amplification^b					
No	77	68,1%	48	62,3%	
Yes	36	31,9%	25	69,4%	0,4617

^a Casi esclusi dall'analisi statistica. ^b Fattori esclusi dall'analisi multivariata. * per un valore statisticamente significativo alfa di 0,05.
Abbreviazioni: Adj: adiuvante; Neoadj: neoadiuvante Pts: pazienti; RT-CT: Radiochemioterapia; yrs: anni.

Tabella 2. Analisi descrittiva delle variabili raccolte, totale e divisa per anno di trattamento chirurgico

Factor	Year of Surgery						p-value (X ²)
	Pts		Pts (%)		Pts (%)		
	Pts	Pts (%)	2007-2011	2007-2011	2007-2011	2007-2011	
Sex							
Male	234	59,8%	117	57,9%	117	61,9%	
Female	157	40,2%	85	42,1%	72	38,1%	0,4219
Age (yrs)							
<65	87	22,3%	54	26,7%	33	17,5%	
≥65	304	77,7%	148	73,3%	156	82,5%	0,0276
Location	391		202				

Cardia	44	11,7%	19	10,1%	25	13,2%	0,3453
Non-cardia	333	88,3%	169	89,9%	164	86,8%	
Others^a	14		188				
Histology (Lauren)							0,4984
Intestinal	244	68,3%	126	70,0%	118	66,7%	
Diffuse (or mixed)	113	31,7%	54	30,0%	59	33,3%	
Unknown^a	34						
T invasion							0,0086
T1 - T2	125	32,0%	77	37,9%	48	25,5%	
T3 - T4	266	68,0%	126	62,1%	140	74,5%	
Lymph nodes							0,0017
Negative	128	32,7%	80	40,0%	48	25,1%	
Positive	263	67,3%	120	60,0%	143	74,9%	
TNM Staging							0,0536
I	91	23,3%	56	27,6%	35	18,6%	
II	85	21,7%	48	23,6%	37	19,7%	
III	180	46,0%	85	41,9%	95	50,5%	
IV	35	9,0%	14	6,9%	21	11,2%	
Resection border							0,6925
Negative	356	91,0%	191	90,5%	165	91,7%	
Positive	35	9,0%	20	9,5%	15	8,3%	
(Oligo) metastasis							0,0333
No	164	81,2%	96	86,5%	68	74,7%	
Yes	38	18,8%	15	13,5%	23	25,3%	
Grade of differentiation							0,0671
G1 - G2	180	46,5%	102	51,0%	78	41,7%	
G3 - G4	207	53,5%	98	49,0%	109	58,3%	
Lymphadenectomy							<0.001
D1	178	45,5%	128	64,0%	50	26,2%	
D2- D2+	213	54,5%	72	36,0%	141	73,8%	
Neoadj CT							0,0392
No	359	92,3%	190	95,0%	169	89,4%	
Yes	30	7,7%	10	5,0%	20	10,6%	
Adj CT							0,1929
No	205	63,1%	94	59,5%	111	66,5%	
Yes	120	36,9%	64	40,5%	56	33,5%	
Type of Surgery							0,7976
Partial	228	58,9%	116	58,3%	112	59,6%	
Total	159	41,1%	83	41,7%	76	40,4%	
Tumour Recurrence							0,0068
No	206	70,8%	76	62,3%	130	76,9%	
Yes	85	29,2%	46	37,7%	39	23,1%	

* per un valore statisticamente significativo alfa di 0,05.

Abbreviazioni: Adj: adiuvante; Neoadj: neoadiuvante Pts: pazienti; RT-CT: Radiochemioterapia; yrs: anni.

Tabella 3. Analisi univariata

Factor	HR	95%	p-value
Female (vs male)	Female	vs male	Female (vs male)
≥65 (vs <65)	2.21	1.52-3.19	<0.001*
Non-cardia (vs cardia)	0.59	0.39-0.89	<0.001*
Diffuse (or mixed, vs Intestinal)	1.18	0.87-1.60	0.276
T 3-4 (vs 1-2)	1.64	1.20-2.24	<0.001*
Lymph nodes Positive (vs negative)	1.71	1.25-2.34	<0.001*
TNM Staging			<0.001*
TNM Staging II	0.97	0.62-1.53	0.905
TNM Staging III	0.46	0.32-0.67	<0.001*
TNM Staging IV	0.64	0.42-0.99	<0.045*
Positive border (vs negative)	2.20	1.58-3.04	<0.001*
Oligo metastasis (vs no)	2.15	1.33-3.48	0.004*
G 3-4 (vs 1-2)	1.37	1.04-1.81	0.027*
D2-D2+ (vs D1)	0.82	0.62-1.08	0.149
Neoadj CT (yes vs No)	0.90	0.51-1.58	0.713
Adj CT (yes vs No)	0.62	0.44-0.87	0.004*
RT-CT (yes vs No)	0.58	0.36-0.94	0.019*
Total Surgery (vs partial)	1.07	0.82-1.40	0.616
Tumor Recurrence (vs No)	2.51	1.78-3.53	<0.001*
HER2 Amplification (vs wild type)	1.32	0.76-2.82	0.327

* per un valore statisticamente significativo alfa di 0,05. La variabile stadio TNM è stata analizzata come una variabile continua.

Abbreviazioni: Adj: adiuvante; Neoadj: neoadiuvante Pts: pazienti; RT-CT: Radio-chemioterapia; vs: versus; CI: intervallo di confidenza; HR: hazard ratio

Table 4. Analisi multivariata

Variables	HR	Lower-Upper CI 95%	p-value
Age > 65	2.01	1.28-3.15	0.002*
Non-cardia tumours	0.60	0.38-0.95	0.029*
TNM Staging			<0.001*
TNM Staging II	0.94	0.54-1.65	0.830
TNM Staging III	0.36	0.23-0.57	<0.001*
TNM Staging IV	0.73	0.43-1.25	0.253
Positive resection border	3.02	1.75-5.19	<0.001*
Adj-CT treatment	0.61	0.41-0.89	0.010*

* per un valore statisticamente significativo alfa di 0,05. La variabile stadio TNM è stata analizzata come una variabile continua (ogni stadio è stato comparato con lo stadio inferiore)

Abbreviazioni: Adj: adiuvante; CI: intervallo di confidenza; HR: hazard ratio

6 – DISCUSSIONE:

Nonostante il progressivo declino della sua incidenza globale e della mortalità negli ultimi decenni, il cancro gastrico rimane ancora una delle malattie più letali e difficili da trattare. I progressi delle tecniche chirurgiche, della terapia postoperatoria e dell'approccio multidisciplinare hanno portato a un modesto miglioramento della prognosi. Lo scopo di questo studio è quello di esaminare le caratteristiche del paziente, della neoplasia gastrica, della stadiazione al momento della diagnosi, il trattamento e i risultati in un'ampia coorte di pazienti con cancro gastrico selezionati in un singolo centro in un periodo di 10 anni. Osservando la nostra serie chirurgica retrospettiva di 391 pazienti, possiamo confermare l'importanza di ottenere margini di resezione R0. Questo rappresenta un importante fattore prognostico, con un impatto sulla sopravvivenza ancora maggiore rispetto alla dissezione linfonodale estesa D2-D2+.

L'estensione ottimale della dissezione linfonodale rimane una delle aree più controverse nella gestione chirurgica del cancro gastrico. La recente meta-analisi Cochrane di 5 studi randomizzati controllati che hanno confrontato la dissezione D2 con la dissezione D1 ²⁷¹ non ha mostrato alcuna differenza di sopravvivenza statisticamente significativa tra questi due tipi di linfoadenectomia; sebbene sia caratterizzata da un più alto tasso di mortalità postoperatoria e di complicanze, la linfoadenectomia D2 è stata associata ad una sopravvivenza specifica della malattia significativamente migliore rispetto a D1.

In linea con queste conclusioni, i nostri dati non aggiungono ulteriori argomenti a favore di una dissezione linfonodale più estesa.

Come previsto, lo stadio patologico della malattia è uno dei determinanti prognostici più importanti. In particolare, la presenza di linfonodi positivi ha un forte impatto sui risultati a lungo termine dopo gastrectomia. Nel nostro studio, l'analisi multivariata ha mostrato chiaramente che uno stadio più basso è associato a una sopravvivenza significativamente più lunga. Oltre l'estensione della dissezione linfonodale, questo evidenzia l'importanza di raggiungere un numero adeguato di linfonodi nel campione chirurgico. Per garantire una corretta classificazione della stadiazione, le linee guida del National Comprehensive Cancer Network raccomandano la linfoadenectomia D2 con un minimo di 15 linfonodi asportati ²⁷². La relazione tra numero di linfonodi e risultati è stata recentemente illustrata in una vasta analisi di serie internazionale di oltre 25000 casi di cancro gastrico che ha dimostrato che il massimo vantaggio di sopravvivenza si verifica eseguendo una linfoadenectomia estesa con un minimo di 29 linfonodi ²⁷³. La resezione completa (R0) è il cardine della cura ed uno dei più forti predittori di sopravvivenza a lungo termine. È stato dimostrato che i trattamenti preoperatori (Chemioterapia/ Radioterapia, Chemioterapia + Radioterapia) migliorano significativamente la sopravvivenza aumentando il tasso di reseccabilità e riducendo il rischio di recidive locali ed a distanza. I risultati di un ampio trial randomizzato controllato di chemioterapia perioperatoria (FLOT, MAGIC, FNLCC / FFCO) hanno chiaramente stabilito la superiorità delle strategie di trattamento multimodale rispetto alla sola chirurgia. Anche nella nostra analisi, la somministrazione della terapia postoperatoria rappresenta una variabile indipendente associata a una prognosi significativamente migliore ^{274 275}. La posizione del tumore primitivo è un altro fattore importante che influenza la prognosi. Una recente meta-analisi che ha valutato 50 studi e includendo 128.268 pazienti ²⁷⁶, ha dimostrato una sopravvivenza significativamente peggiore per i pazienti affetti da tumori che si sviluppano nel terzo superiore dello stomaco (cioè cardias o giunzione gastroesofagea). Allo stesso modo, nel nostro studio, pur rappresentando una minoranza di tutti i casi (44 pazienti 11,7%), i pazienti con un tumore primitivo localizzato nel cardias sono risultati avere una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto ai pazienti con tumori distali. Alla luce di questi risultati, studi specificatamente progettati per questi sottogruppi potrebbero fornire ulteriori preziose informazioni e suggerire diverse strategie di trattamento (come l'intensificazione della chemioterapia neoadiuvante potenzialmente combinata con la radioterapia) per il carcinoma gastrico prossimale.

L'età del paziente rappresenta inoltre un fattore prognostico chiave che deve essere sempre preso in considerazione. Coerentemente con precedenti studi monocentrici che mostrano l'influenza avversa dell'età sulla sopravvivenza a lungo termine²⁷⁷, i pazienti di età superiore a 65 anni, nella nostra serie, hanno avuto una prognosi peggiore all'analisi multivariata. Sebbene negli ultimi decenni l'aspettativa di vita sia costantemente aumentata nei paesi industrializzati, la strategia di trattamento per il paziente anziano affetto da neoplasia gastrica è un "hot topic". Generalmente, i pazienti anziani hanno più comorbidità e uno stato nutrizionale peggiore rispetto ai pazienti più giovani. Questo può influenzare negativamente i risultati chirurgici e di sopravvivenza ed in parte spiegare la prognosi peggiore associata. Le strategie chirurgiche dovrebbero quindi essere modulate sulla base di comorbidità, stadio del tumore, performance status, indici di fragilità e futura qualità della vita. Di conseguenza, i regimi terapeutici più aggressivi non dovrebbero essere negati ai pazienti anziani in buone condizioni cliniche. In conclusione, anche se limitato dalla natura retrospettiva della raccolta dei dati, questo studio monocentrico conferma, in una grande popolazione di pazienti con cancro gastrico, il ruolo prognostico delle caratteristiche cliniche e tumorali tra cui età, stadio, posizione del tumore primitivo, stato del margine di resezione e trattamento adiuvante. La selezione accurata dei pazienti basata su studi di imaging sempre più precisi in combinazione con trattamenti multimodali perioperatori contribuirà a migliorare i risultati dei pazienti affetti da cancro gastrico.

STANDARD ETICI:

Tutte le procedure seguite erano conformi agli standard etici della commissione responsabile per la sperimentazione umana (istituzionale e nazionale) e alla Dichiarazione di Helsinki del 1964 e successive versioni. Il consenso informato per essere incluso nello studio, o l'equivalente, è stato ottenuto da tutti i pazienti.

7 - REFERENZE:

- ¹ World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (Version 2012). <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed August 14, 2018
- ² Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403
- ³ World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (Version 2012). <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed August 14, 2018
- ⁴ Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med*. 2004. doi:10.1016/S1077-9108(08)70016-1
- ⁵ Associazione Italiana di Oncologia Medica. I numeri del cancro in Italia AIOM-AIRTUM (Version 2017). <http://www.aiom.it/fondazione-aiom/aiom-airtum-numeri-cancro-2017/aiom-airtum-numeri-cancro-2017/1,3021,1>. Accessed August 14, 2018
- ⁶ Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma. An attempt at histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
- ⁷ Henson DE, Dittus C, Younes M, Nguyen H, Albores-Saavedra J. Differential trends in the intestinal diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med*. 2004. doi:10.1016/S1077-9108(08)70016-1
- ⁸ Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006. doi:10.1200/JCO.2005.05.2308
- ⁹ Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol*. 2013. doi:10.1093/annonc/mdt301
- ¹⁰ Corley DA, Kubo A. Influence of site classification on cancer incidence rates: An analysis of gastric cardia carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004. doi:10.1093/jnci/djh265
- ¹¹ Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998. doi:10.1002 (SICI)1097-0142(19981115)83:10<2049::AID-CNCR1>3.0.CO;2-2
- ¹² Powell J. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer*. 1990. doi:10.1038/bjc.1990.314
- ¹³ Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011. doi:10.1007/s10552-010-9707-2
- ¹⁴ Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015. doi:10.1017/S1368980017000088
- ¹⁵ Corley DA, Kubo A. Influence of site classification on cancer incidence rates: An analysis of gastric cardia carcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 2004. doi:10.1093/jnci/djh265
- ¹⁶ Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010. doi:10.1001/jama.2010.496
- ¹⁷ Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014. doi:10.3322/caac.21208
- ¹⁸ Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: Eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg*. 2005. doi:10.1016/j.gassur.2004.12.002
- ¹⁹ Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2011. doi:10.1007/s10120-011-0085-6
- ²⁰ Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher a H, et al. Is the prognosis for Japanese and German patients with gastric cancer really different? *Cancer*. 1993
- ²¹ Constanza Camargo M, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: An international pooled analysis. *Gut*. 2014. doi:10.1136/gutjnl-2013-304531
- ²² Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Nakayama T, Miyashiro I, Tsukuma H. Tobacco smoking and the risk of subsequent primary cancer among cancer survivors: A retrospective cohort study. *Ann Oncol*. 2013. doi:10.1093/annonc/mdt279
- ²³ Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: The Shanghai Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0805-T
- ²⁴ Constanza Camargo M, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: An international pooled analysis. *Gut*. 2014. doi:10.1136/gutjnl-2013-304531
- ²⁵ Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute. *Cancer*. 2011

- ²⁶ Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute. Cancer. 2011
- ²⁷ Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002. doi:10.1016/S1055-3207(02)00002-9
- ²⁸ Freedman ND, Derakhshan MH, Abnet CC, Schatzkin A, Hollenbeck AR, McColl KEL. Male predominance of upper gastrointestinal adenocarcinoma cannot be explained by differences in tobacco smoking in men versus women. *Eur J Cancer.* 2010. doi:10.1016/j.ejca.2010.05.005
- ²⁹ Sheh A, Ge Z, Parry NMA, et al. 17 β -estradiol and tamoxifen prevent gastric cancer by modulating leukocyte recruitment and oncogenic pathways in helicobacter Pylori-infected INS- GAS male mice. *Cancer Prev Res.* 2011. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0219
- ³⁰ Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown L, Morrison D, McColl KEL. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut.* 2009. doi:10.1136/gut.2008.161331
- ³¹ Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: Etiologic hypothesis. *Gastric Cancer.* 2002;5(4):213-219. doi:10.1007/s101200200037
- ³² Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0834
- ³³ IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 94, Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins.; 2010. doi:10.1002/food.19940380335
- ³⁴ Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008. doi:10.1007/s10552-008-9132-y
- ³⁵ Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Association of Tooth Loss and Oral Hygiene with Risk of Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Prev Res.* 2013. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0491
- ³⁶ Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008. doi:10.1007/s10552-008-9132-y
- ³⁷ Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol.* 2007. doi:10.1093/aje/kwm051
- ³⁸ Sadjadi A, Derakhshan MH, Yazdanbod A, et al. Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: A cohort study on risk factors and attributable fractions. *Int J Cancer.* 2014. doi:10.1002/ijc.28344
- ³⁹ Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Association of Tooth Loss and Oral Hygiene with Risk of Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Prev Res.* 2013. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-12-0491
- ⁴⁰ Constanza Camargo M, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: An international pooled analysis. *Gut.* 2014. doi:10.1136/gutjnl-2013-304531
- ⁴¹ El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut.* 2002. doi:10.1136/gut.50.3.368
- ⁴² Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am.* 2002. doi:10.1016/S1055-3207(02)00002-9
- ⁴³ Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2011. doi:10.1007/s10552-010-9707-2
- ⁴⁴ Maskarinec G, Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethn Dis.* 2004. doi:10.1227/01.NEU.0000296991.07653.2B
- ⁴⁵ Robin Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983. doi:10.1016/S0140-6736(83)92719-8
- ⁴⁶ Kamangar F, Sheikhattari P, Mohebtash M. Helicobacter pylori and its effects on human health and disease. *Arch Iran Med.* 2011. doi:011143/AIM.0010
- ⁴⁷ Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001. doi:10.1136/gut.49.3.347
- ⁴⁸ Yoshida T, Kato J, Inoue I, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer.* 2014. doi:10.1002/ijc.28470
- ⁴⁹ Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in Helicobacter pylori. *J Dig Dis.* 2013. doi:10.1111/1751-2980.12054
- ⁵⁰ Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut.* 2001. doi:10.1136/gut.49.3.347
- ⁵¹ Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2016. doi:10.1016/S2214-109X(16)30143-7
- ⁵² González CA, Megraud F, Buissonniere A, et al. Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: The EurGast-EPIC project. *Ann Oncol.* 2012. doi:10.1093/annonc/mdr384

- ⁵³ Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001. doi: 10.1136/gut.49.3.347
- ⁵⁴ Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol*. 2009. doi:10.1038/nrmicro2245
- ⁵⁵ Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001. doi: 10.1136/gut.49.3.347
- ⁵⁶ Julia C, Valleron AJ. Louis-René Villermé (1782-1863), a pioneer in social epidemiology: Re-analysis of his data on comparative mortality in Paris in the early 19th century. *J Epidemiol Community Health*. 2011. doi:10.1136/jech.2009.087957
- ⁵⁷ Hanley J. Edwin Chadwick and the poverty of statistics. *Med Hist*. 2002. doi:10.1017/S0025727300068721
- ⁵⁸ Constanza Camargo M, Kim WH, Chiaravalli AM, et al. Improved survival of gastric cancer with tumour Epstein-Barr virus positivity: An international pooled analysis. *Gut*. 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304531
- ⁵⁹ Adler NE, Ostrove JM. Socioeconomic Status and Health: What We Know and What We Don't. *Ann New York Acad Sci*. 1999. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb08101.x
- ⁶⁰ Mendoza D, Herrera P, Gilman RH, Lanfranco J, Tapia M, Bussalleu A, et al. Variation in the prevalence of gastric cancer in Peru. *Int J Cancer*. 2008;123:414–20
- ⁶¹ Uthman OA, Jadidi E, Moradi T. Socioeconomic position and incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2013;67:854–60
- ⁶² Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003. doi:10.1016/S0895-4356(02)00534-6
- ⁶³ El. Epplein M, Signorello LB, Zheng W, et al. Race, African ancestry, and Helicobacter pylori infection in a low-income United States population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011. doi:http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1258
- ⁶⁴ Wiseman, M. (2008). The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on 'Nutrition support in cancer therapy'. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(3), 253-256. doi:10.1017/S002966510800712X
- ⁶⁵ Joossens J V, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol*. 1996. doi:10.1093/ije/25.3.494
- ⁶⁶ Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu Q, Sun J. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: A systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012. doi:10.1155/2012/808120
- ⁶⁷ Kim J, Park S, Nam B-H. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea. *Am J Clin Nutr*. 2010. doi:10.3945/ajcn.2009.28732
- ⁶⁸ Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004. doi: 10.1038/sj.bjc.6601511 ddle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004;90:128–34
- ⁶⁹ Dungal N. The Special Problem of Stomach Cancer in Iceland: With Particular Reference to Dietary Factors. *JAMA J Am Med Assoc*. 1961. doi:10.1001/jama.1961.03040470005002
- ⁷⁰ Dungal N, Sigurjonsson J. Gastric cancer and diet a pilot study on dietary habits in two districts differing markedly in respect of mortality from gastric cancer. *Br J Cancer*. 1967. doi: 10.1038/bjc.1967.29
- ⁷¹ Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 2012. doi:10.4251/wjgo.v4.i7.156
- ⁷² Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2004. doi:10.1016/j.semcancer.2004.06.010
- ⁷³ Wiseman, M. (2008). The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective: Nutrition Society and BAPEN Medical Symposium on 'Nutrition support in cancer therapy'. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(3), 253-256. doi:10.1017/S002966510800712X
- ⁷⁴ Zhou Y, Zhuang W, Hu W, Liu G, Wu T, Wu X. Consumption of large amounts of Allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2011. doi: 10.1053/j.gastro.2011.03.057
- ⁷⁵ Key TJ. Fruit and vegetables and cancer risk. *Br J Cancer*. 2011. doi:10.1038/sj.bjc.6606032
- ⁷⁶ Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2008. doi:10.1002/ijc.23319
- ⁷⁷ Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-De-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: A reanalysis of the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer*. 2012. doi:10.1002/ijc.27565
- ⁷⁸ Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012. doi: 10.1093/jnci/djs003

- ⁷⁹ Kamangar F, Emadi A. Vitamin and mineral supplements: Do we really need them? *Int J Prev Med.* 2012
- ⁸⁰ Taylor PR, Greenwald P. Nutritional Interventions in Cancer Prevention. *J Clin Oncol.* 2005;23(2):333-345. doi:10.1200/JCO.2005.06.190
- ⁸¹ Qiao Y-L, Dawsey SM, Kamangar F, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial.[Erratum appears in *J Natl Cancer Inst.* 2010 Jan 20;102(2):140]. *J Natl Cancer Inst.* 2009
- ⁸² Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer.* 2014. doi:10.1002/ijc.2862
- ⁸³ Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013. doi:10.1093/annonc/mdt108
- ⁸⁴ Serafini M, Jakszyn P, Luján-Barroso L, et al. Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer.* 2011;131(4):E544-E554. doi:10.1002/ijc.27347
- ⁸⁵ Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.001
- ⁸⁶ Bertuccio P, Rosato V, Andreano A, et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2013. doi:10.1093/annonc/mdt108
- ⁸⁷ Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2010. doi:10.1097/CEJ.0b013e328339648c
- ⁸⁸ Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Aspirin Use and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2010. doi:10.1007/s10620-009-0915-0
- ⁸⁹ Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: A systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012. doi:10.1016/S1470-2045(12)70112-2
- ⁹⁰ Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: A quantitative review to 2011. *Ann Oncol.* 2012. doi:10.1093/annonc/mds113
- ⁹¹ Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011. doi:10.1016/S0140-6736(10)62110-1
- ⁹² Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2013. doi:10.1053/j.gastro.2012.10.005
- ⁹³ Beales ILP, Hensley A, Loke Y. Reduced esophageal cancer incidence in statin users, particularly with cyclooxygenase inhibition. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2013. doi: 10.4292/wjgpt.v4.i3.69
- ⁹⁴ Vallianou N, Kostantinou A, Kougias M, Kazakis C. Statins and Cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014. doi:10.2174/1871520613666131129105035
- ⁹⁵ Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet.* 2010. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- ⁹⁶ Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Int J Epidemiol.* 2012. doi:10.1093/ije/dys176
- ⁹⁷ Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1395-408
- ⁹⁸ A1. Alemán JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology.* 2014. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.051
- ⁹⁹ Singh S, Varayil JE, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical Activity Is Associated with Reduced Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res.* 2014;7(1):12 LP-22
- ¹⁰⁰ Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: The association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04471.x
- ¹⁰¹ Lagergren J, Bergstromerhold R, Lingren A, Nyren O. Symptomatic Gastroesophageal Reflux as a Risk Factor for Esophageal Adenocarcinoma. *NEJM.* 1999. doi:10.1056/NEJM199903183401101
- ¹⁰² Figueroa JD, Terry MB, Gammon MD, et al. Cigarette smoking, body mass index, gastro- esophageal reflux disease, and non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of subtypes of esophageal and gastric cancers by P53 overexpression. *Cancer Causes Control.* 2009. doi: 10.1007/s10552-008-9250-6
- ¹⁰³ Engel LS, Chow W-H, Vaughan TL, et al. Population Attributable Risks of Esophageal and Gastric Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2003. doi:10.1093/jnci/djg047
- ¹⁰⁴ Horii T, Koike T, Abe Y, et al. Two distinct types of cancer of different origin may be mixed in gastroesophageal junction adenocarcinomas in Japan: Evidence from direct evaluation of gastric acid secretion. *Scand J Gastroenterol.* 2011. doi:10.3109/00365521.2011.565069

- ¹⁰⁵ . Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*. 2007. doi:10.1136/gut.2006.114504
- ¹⁰⁶ Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*. 2008. doi:10.1136/gut.2007.131375
- ¹⁰⁷ Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Int J Epidemiol*. 2012. doi:10.1093/ije/dys176
- ¹⁰⁸ Wu AH, Tseng C-C, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003. doi:10.1002/cncr.11568
- ¹⁰⁹ Ye W, Chow W-H, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1286-1293. doi:10.1053/gast.2001.29569
- ¹¹⁰ Derakhshan MH, McColl KEL. Gender, hiatus hernia and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2009;58(7):1025 LP-1025. <http://gut.bmj.com/content/58/7/1025.1.abstract>
- ¹¹¹ Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut*. 2007. doi:10.1136/gut.2006.114504
- ¹¹² Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat Res*. 2007. doi:10.1667/RR0763.1
- ¹¹³ Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach Cancer Risk After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3369-3377. doi:10.1200/JCO.2013.50.6832
- ¹¹⁴ Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach Cancer Risk After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3369-3377. doi:10.1200/JCO.2013.50.6832
- ¹¹⁵ Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol*. 2005. doi:10.1080/00365520510015430
- ¹¹⁶ Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control*. 2001. doi:10.1023/A:1012290009545
- ¹¹⁷ Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006. doi:10.1093/Jnei/Djj101
- ¹¹⁸ Kamangar F, Shakeri R, Malekzadeh R, Islami F. Opium use: An emerging risk factor for cancer? *Lancet Oncol*. 2014. doi:10.1016/S1470-2045(13)70550-3
- ¹¹⁹ Koshiol J, Qiao Y, Mark SD, et al. Epstein-Barr virus serology and gastric cancer incidence and survival. *Br J Cancer*. 2007. doi:10.1038/sj.bjc.6604063
- ¹²⁰ Ren J-S, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled Food and Risk of Gastric Cancer—a Systematic Review and Meta-analysis of English and Chinese Literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev*. 2012;21(6):905 LP-915. <http://cebp.aacrjournals.org/content/21/6/905.abstract>.
- ¹²¹ Bernini M, Barbi S, Roviello F, et al. Family history of gastric cancer: A correlation between epidemiologic findings and clinical data. *Gastric Cancer*. 2006. doi:10.1007/s10120-005-0350-7
- ¹²² La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*. 1992. doi:10.1002/1097-0142(19920701)70:1<50::AID-CNCR2820700109>3.0.CO;2-I
- ¹²³ Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010. doi:10.1038/sj.bjc.6605380
- ¹²⁴ Kolonel LN, Hankin JH NA. Multiethnic studies of diet, nutrition, and cancer in Hawaii. *Princess Tak Symp*. 1985;16:29-40
- ¹²⁵ Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010. doi:10.1038/sj.bjc.6605380
- ¹²⁶ Coggon D, Osmond C, Barker DJP. Stomach cancer and migration within England and Wales. *Br J Cancer*. 1990. doi:10.1038/bjc.1990.128
- ¹²⁷ Fascioli S, Capocaccia R, Mariotti S. Cancer mortality in migrant populations within Italy. *Int J Epidemiol*. 1995. doi:10.1093/ije/24.1.8
- ¹²⁸ Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: A follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet*. 2002. doi:10.1016/S0140-6736(02)08025-X
- ¹²⁹ Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* (80-). 2003. doi:10.1126/science.1080857
- ¹³⁰ Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: New genetic developments. In: *Journal of Surgical Oncology*. ; 2005. doi:10.1002/jso.20214

- ¹³¹ Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Am Med Assoc*. 2007. doi:10.1001/jama.297.21.2360
- ¹³² Oliveira C, Senz J, Kaurah P, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet*. 2009. doi:10.1093/hmg/ddp046
- ¹³³ Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x
- ¹³⁴ Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 National Cancer Institute. *Cancer*. 2011
- ¹³⁵ Takahashi M, Sakayori M, Takahashi S, et al. A novel germline mutation of the LKB1 gene in a patient with Peutz-Jeghers syndrome with early-onset gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2004;39(12):1210-1214. doi:10.1007/s00535-004-1474-y
- ¹³⁶ Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218:583
- ¹³⁷ Kahrilas PJ, Kishk SM, Helm JF, et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439
- ¹³⁸ Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703
- ¹³⁹ Pieslor PC, Hefter LG. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558
- ¹⁴⁰ Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364
- ¹⁴¹ Gilliland R, Gill PJ. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364
- ¹⁴² Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32
- ¹⁴³ Dantzig PI. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700
- ¹⁴⁴ Brown J, Winkelmann RK. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33
- ¹⁴⁵ Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377
- ¹⁴⁶ Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K, et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749
- ¹⁴⁷ Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1
- ¹⁴⁸ Poveda F, González-García J, Picazo ML, et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679
- ¹⁴⁹ Graham DY, Schwartz JT, Cain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228
- ¹⁵⁰ Karita M, Tada M. Endoscopic and histologic diagnosis of submucosal tumors of the gastrointestinal tract using combined strip biopsy and bite biopsy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:749
- ¹⁵¹ The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th, Japanese Research Society for Gastric Cancer (Ed), Kanahara Shuppan, Tokyo 1993
- ¹⁵² Union for International Cancer Control's. 8th Edition of the UICC TNM classification of Malignant Tumors (Version 2018). <https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>. Accessed August 14, 2018
- ¹⁵³ Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253:407
- ¹⁵⁴ Feussner H, Omote K, Fink U, et al. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999; 31:342
- ¹⁵⁵ Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:173
- ¹⁵⁶ Abdalla EK, Pisters PW. Staging and preoperative evaluation of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31:513
- ¹⁵⁷ Sohn KM, Lee JM, Lee SY, et al. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1551
- ¹⁵⁸ D'Elia F, Zingarelli A, Palli D, Grani M. Hydro-dynamic CT preoperative staging of gastric cancer: correlation with pathological findings. A prospective study of 107 cases. *Eur Radiol* 2000; 10:1877
- ¹⁵⁹ Lee IJ, Lee JM, Kim SH, et al. Diagnostic performance of 64-channel multidetector CT in the evaluation of gastric cancer: differentiation of mucosal cancer (T1a) from submucosal involvement (T1b and T2). *Radiology* 2010; 255:805
- ¹⁶⁰ Kienle P, Buhl K, Kuntz C, et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002; 66:230
- ¹⁶¹ Wakelin SJ, Deans C, Crofts TJ, et al. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago- gastric carcinoma. *Eur J Radiol* 2002; 41:161
- ¹⁶² Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100:205

- ¹⁶³ . Mocellin S, Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD009944
- ¹⁶⁴ Kienle P, Buhl K, Kuntz C, et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002; 66:230
- ¹⁶⁵ Meining A, Dittler HJ, Wolf A, et al. You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002; 50:599
- ¹⁶⁶ Yan C, Zhu ZG, Yan M, et al. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: a large-scale Chinese study. *J Surg Oncol* 2009; 100:205
- ¹⁶⁷ Bhandari S, Shim CS, Kim JH, et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:619
- ¹⁶⁸ Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:2107
- ¹⁶⁹ Fukuya T, Honda H, Hayashi T, et al. Lymph-node metastases: efficacy for detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology* 1995; 197:705
- ¹⁷⁰ De Manzoni G, Pedrazzani C, Di Leo A, et al. Experience of endoscopic ultrasound in staging adenocarcinoma of the cardia. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25:595
- ¹⁷¹ Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:43
- ¹⁷² Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:694
- ¹⁷³ De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E, et al. Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:525
- ¹⁷⁴ Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (18)F-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46:1582
- ¹⁷⁵ McGrath K, Brody D, Luketich J, Khalid A. Detection of unsuspected left hepatic lobe metastases during EUS staging of cancer of the esophagus and cardia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1742
- ¹⁷⁶ Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383
- ¹⁷⁷ Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using 18F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:148
- ¹⁷⁸ Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005; 103:2383
- ¹⁷⁹ Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, et al. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22:2
- ¹⁸⁰ Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:1157
- ¹⁸¹ Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, et al. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32:41
- ¹⁸² Mihmanli M, Dilege E, Demir U, et al. The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1544
- ¹⁸³ Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, et al. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002; 22:2311
- ¹⁸⁴ Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6:142
- ¹⁸⁵ . Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha- fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010; 102:249
- ¹⁸⁶ Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha- fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010; 102:249
- ¹⁸⁷ Kono K, Amemiya H, Sekikawa T, et al. Clinicopathologic features of gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Dig Surg* 2002; 19:359
- ¹⁸⁸ Ushiku T, Uozaki H, Shinozaki A, et al. Glypican 3-expressing gastric carcinoma: distinct subgroup unifying hepatoid, clear-cell, and alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas. *Cancer Sci* 2009; 100:626

- ¹⁸⁹ Power DG, Schattner MA, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:173
- ¹⁹⁰ Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M, et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: A population-based study in England, 2004-2008. *Gut*. 2013. doi:10.1136/gutjnl-2012-303008
- ¹⁹¹ 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. doi:10.1056/NEJMoa010187
- ¹⁹² Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M, et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: A population-based study in England, 2004-2008. *Gut*. 2013. doi:10.1136/gutjnl-2012-303008
- ¹⁹³ Cananzi FCM, Biondi A, Cozzaglio L, D'Ugo D, Persiani R, Quagliuolo V. Preoperative chemotherapy in gastric cancer: expanding the indications, limiting the overuse. *Gastric Cancer*. 2015. doi:10.1007/s10120-014-0359-x
- ¹⁹⁴ Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017. doi: 10.1007/s10120-016-0622-4
- ¹⁹⁵ Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A, et al. Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000; 89:2237
- ¹⁹⁶ 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
- ¹⁹⁷ American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.117
- ¹⁹⁸ Bunt AM, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995; 13:19
- ¹⁹⁹ Roukos DH, Kappas AM. Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2002; 81:59
- ²⁰⁰ Bunt AM, Hermans J, Smit VT, et al. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995; 13:19
- ²⁰¹ De Manzoni G, Verlatto G, Roviello F, et al. The new TNM classification of lymph node metastasis minimises stage migration problems in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2002; 87:171
- ²⁰² Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005; 23:7114
- ²⁰³ Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013; 107:807
- ²⁰⁴ Robertson CS, Chung SC, Woods SD, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994; 220:176
- ²⁰⁵ Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22:2767
- ²⁰⁶ Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908
- ²⁰⁷ Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13:132
- ²⁰⁸ Kulig J, Popiela T, Kolodziejczyk P, et al. Standard D2 versus extended D2 (D2+) lymphadenectomy for gastric cancer: an interim safety analysis of a multicenter, randomized, clinical trial. *Am J Surg* 2007; 193:10.
- ²⁰⁹ Kim J, Park S, Nam B-H. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea. *Am J Clin Nutr*. 2010. doi:10.3945/ajcn.2009.28732
- ²¹⁰ Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003. doi:10.1016/S0895-4356(02)00534-6
- ²¹¹ Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001964
- ²¹² Jiang L, Yang KH, Guan QL, et al. Survival and recurrence free benefits with different lymphadenectomy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2013; 107:807
- ²¹³ Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001964
- ²¹⁴ Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069
- ²¹⁵ Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908

-
- ²¹⁶ Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347:995
- ²¹⁷ Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 347:995
- ²¹⁸ Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79:1522
- ²¹⁹ Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908
- ²²⁰ Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069
- ²²¹ Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908
- ²²² Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439
- ²²³ Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069
- ²²⁴ Petrelli NJ. The debate is over; it's time to move on. *J Clin Oncol* 2004; 22:2041
- ²²⁵ Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439
- ²²⁶ Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22:2767
- ²²⁷ Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:908
- ²²⁸ Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22:2767
- ²²⁹ Smith JW, Shiu MH, Kelsey L, Brennan MF. Morbidity of radical lymphadenectomy in the curative resection of gastric carcinoma. *Arch Surg* 1991; 126:1469
- ²³⁰ Yonemura Y, Wu CC, Fukushima N, et al. Randomized clinical trial of D2 and extended paraaortic lymphadenectomy in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13:132
- ²³¹ Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery* 1999; 125:325.
- ²³² Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, et al. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD001964
- ²³³ Vinuela EF, Gonen M, Brennan MF, et al. Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer : a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studie. *Ann Surg* 2012; 255:446- 456
- ²³⁴ Associazione Italiana di Oncologia Medica. I numeri del cancro in Italia AIOM-AIRTUM (Version 2017). <http://www.aiom.it/fondazione-aiom/aiom-airtum-numeri-cancro-2017/aiom-airtum-numeri-cancro-2017/1,3021,1>. Accessed August 14, 2018
- ²³⁵ Lee JH, Nam BH, Ryu SY, Kim YW, Park YK, Kim S. Comparison of the long-term results of patients who underwent laparoscopy versus open distal gastrectomy. *Surg Endosc* 2015
- ²³⁶ Associazione Italiana di Oncologia Medica. I numeri del cancro in Italia AIOM-AIRTUM (Version 2017). <http://www.aiom.it/fondazione-aiom/aiom-airtum-numeri-cancro-2017/aiom-airtum-numeri-cancro-2017/1,3021,1>. Accessed August 14, 2018
- ²³⁷ Emoto S, Kitayama J, Ishigami H, Yamaguche H, Watanabe T. Clinical significance of cytological status of peritoneal lavage fluid during Intraperitoneal Chemotherapy for gastric cancer with overt peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:780-786

- ²³⁸ Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006. doi:10.1056/NEJMoa055531
- ²³⁹ Schuhmacher C., Gretschel S., Lordick F., Reichardt P., Hohenberger W., Eisenberger C. F., et al. 2010. 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.* 28:5210–5218
- ²⁴⁰ Chan B. A., Jang R. W., Wong R. K., Swallow C. J., Darling G. E., and Elimova E.. 2016. Improving outcomes in resectable gastric cancer: a review of current and future strategies. *Oncology(Williston Park)*. 30:635–645
- ²⁴¹ Terashima M., Iwasaki Y., Mizusawa J., Katayama H., Nakamura K., Katai H., et al. 2015. 2221 Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer; short-term safety and surgical results: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0501). *Eur. J. Cancer* 51:S406
- ²⁴² Al-Batran S. E., Homann N., Schmalenberg H., Kopp H. G., Haag G. M., Luley K. B., et al. 2017. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): a multicenter, randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncol.* 35:4004
- ²⁴³ Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011. doi:10.1007/s10552-010-9707-2
- ²⁴⁴ Smalley S. R., Benedetti J. K., Haller D. G., Hundahl S. A., Estes N. C., Ajani J. A., et al. 2012. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J. Clin. Oncol.* 30:2327–2333
- ²⁴⁵ Park S. H., Sohn T. S., Lee J., Lim D. H., Hong M. E., Kim K. M., et al. 2015. 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.* 33:3130–3136
- ²⁴⁶ Verheij M., Jansen E. P., Cats A., van Grieken N. C., Aaronson N. K., Boot H., et al. 2016. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: first results from the CRITICS study. *J. Clin. Oncol.* 34:4000
- ²⁴⁷ Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., et al. 2011. 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.* 17(29):4387–4393
- ²⁴⁸ Noh S. H., Park S. R., Yang H. K., Chung H. C., Chung I. J., Kim S. W., et al. 2014. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15:1389–1396
- ²⁴⁹ Noh S. H., Park S. R., Yang H. K., Chung H. C., Chung I. J., Kim S. W., et al. 2014. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15:1389–1396
- ²⁵⁰ Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. C., Shen L., Sawaki A., et al. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 3(376):687–697
- ²⁵¹ Koizumi W., Narahara H., Hara T., Takagane A., Akiya T., Takagi M., et al. 2008. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 9:215–221
- ²⁵² FDA . Trastuzumab. Office of Medical Products and Tobacco
- ²⁵³ Bang Y. J., Van Cutsem E., Feyereislova A., Chung H. C., Shen L., Sawaki A., et al. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 3(376):687–697
- ²⁵⁴ Derakhshan MH, Liptrot S, Paul J, Brown L, Morrison D, McColl KEL. Oesophageal and gastric intestinal-type adenocarcinomas show the same male predominance due to a 17 year delayed development in females. *Gut*. 2009. doi:10.1136/gut.2008.161331
- ²⁵⁵ Charalampakis N., Elimova E., Shimodaira Y., Shiozaki H., Wadhwa R., and Ajani J. A.. 2015. Biologics in combination with chemotherapy for gastric cancer: is this the answer? *Expert Opin. Pharmacother.* 16:955–960
- ²⁵⁶ FDA . Trastuzumab. Office of Medical Products and Tobacco
- ²⁵⁷ Ford H. E., Marshall A., Bridgewater J. A., Janowitz T., Coxon F. Y., Wadsley J., et al. 2014. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 15:78–86
- ²⁵⁸ Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., Oh S. C., Bodoky G., Shimada Y., et al. 2014. 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.* 15:1224–1235

- ²⁵⁹ Li J., Qin S., Xu J., Xiong J., Wu C., Bai Y., et al. 2016. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J. Clin. Oncol.* 34:1448–1454
- ²⁶⁰ Kang Y.-K., Boku N., Kang W. K., Yoon H. H., Cascinu S., Al-Batran S. E., et al. 2017. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of apatinib plus best supportive care (BSC) compared to placebo plus BSC in patients with advanced or metastatic gastric cancer: The ANGEL study. *J. Clin. Oncol.* 35: TPS4138
- ²⁶¹ Pavlakis N., Sjoquist K. M., Martin A. J., Tsobanis E., Yip S., Kang Y. K., et al. 2016. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 34:2728–2735
- ²⁶² Alsina M., Moehler M., Hierro C., Guardeno R., and Tabernero J.. 2016. Immunotherapy for gastric cancer: a focus on immune checkpoints. *Target Oncol.* 11:469–477.
- ²⁶³ Le D. T., Uram J. N., Wang H., Bartlett B. R., Kemberling H., Eyring A. D., et al. 2015. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.* 372:2509–2520
- ²⁶⁴ Fuchs C. S., Doi T., Jang R. W.-J., Muro K., Satoh T., Machado M., et al. 2017. KEYNOTE-059 cohort 1: efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 35:4003
- ²⁶⁵ Bang Y. J., Muro K., Fuchs C. S., Golan T., Geva R., Hara H., et al. 2017. KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 35: 4012
- ²⁶⁶ Le D. T., Bendell J. C., Calvo E., Kim J. W., Ascierto P. A., Sharma P., et al. 2016. Safety and activity of nivolumab monotherapy in advanced and metastatic (A/M) gastric or gastroesophageal junction cancer (GC/GEC): results from the CheckMate-032 study. *J. Clin. Oncol.* 21:34
- ²⁶⁷ Moehler M. H., Janjigian Y. Y., Adenis A., Aucoin J. S., Boku N., Chau I., et al. 2017. CheckMate 649: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of nivolumab (nivo)+ ipilimumab (ipi) or nivo+ chemotherapy (CTX) vs CTX alone in pts with previously untreated advanced (adv) gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer. *J. Clin. Oncol.* 35: TPS4132
- ²⁶⁸ Harada K., Mizrak Kaya D., Shimodaira Y., and Ajani J. A.. 2017. Global chemotherapy development for gastric cancer. *Gastric Cancer* 20:92–101
- ²⁶⁹ Ajani JA, D’Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016. doi:10.6004/JNCCN. 2016.0137
- ²⁷⁰ Union for International Cancer Control’s. 8th Edition of the UICC TNM classification of Malignant Tumors (Version 2018). <https://www.uicc.org/8th-edition-uicc-tnm-classification-malignant-tumors-published>. Accessed August 14, 2018
- ²⁷¹ Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD001964
- ²⁷² National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer (Version 2.2018). Accessed August 14, 2018
- ²⁷³ Woo Y, Goldner B, Ituarte P, Lee B, Melstrom L, Son T et al. Lymphadenectomy with Optimum of 29 Lymph Nodes Retrieved Associated with Improved Survival in Advanced Gastric Cancer: A 25,000-Patient International Database Study. *J Am Coll Surg* 2017;224:546-555
- ²⁷⁴ Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1715-21
- ²⁷⁵ Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20
- ²⁷⁶ Petrelli F, Ghidini M, Barni S, Steccanella F, Sgroi G, Passalacqua R et al. Prognostic Role of Primary Tumor Location in Non-Metastatic Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 50 Studies. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2655-2668.
- ²⁷⁷ Bria E, De Manzoni G, Beghelli S, Tomezzoli A, Barbi S, Di Gregorio C et al. A clinical-biological risk stratification model for resected gastric cancer: prognostic impact of Her2, Fhit, and APC expression status. *Ann Oncol.* 2013;24:693-701