



ADDENDUM

Linee guida

NEOPLASIE DELLO STOMACO E DELLA GIUNZIONE ESOFAGO-GASTRICA

Edizione 2021

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 10 aprile 2020

Aggiornamento 10 gennaio 2022

Addendum pubblicato 22 dicembre 2022

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

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

Principali modifiche rispetto al 2021 - Versione pubblicata su SNLG

Aggiornamenti o nuovi quesiti inclusi nella linea guida

10.2 Linee di trattamento successive alla prima

Quesito 41: *Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea un trattamento di terza linea con trifluoridina/tipiracil rispetto alla sola terapia di supporto dovrebbe essere preso in considerazione?*

Dei 168 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 5 records è stato recuperato in full-text e incluso.

Lo studio TAGS pubblicato nel 2018 ha valutato su 507 pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea avanzato in progressione dopo almeno 2 linee di chemioterapia sistemica, l'efficacia e la safety di trifluoridina/tipiracil (28). E' uno studio randomizzato controllato di fase III in doppio cieco che ha coinvolto 110 strutture ospedaliere in 17 paesi del Nord America, Europa e Asia. I pazienti sono stati randomizzati (con randomizzazione 2:1) a ricevere trifluoridina/tipiracil al dosaggio di 35 mg/mq bid dal giorno 1 al giorno 5 e dal giorno 8 al giorno 12 ogni 28 giorni + migliore terapia di supporto o placebo + migliore terapia di supporto. E' stata eseguita una stratificazione per area di provenienza (Giappone vs resto del mondo), ECOG performance status (0 vs 1) e precedente trattamento o meno con ramucirumab. L'endpoint primario dello studio è stato raggiunto con beneficio significativo per quello che riguarda la sopravvivenza globale (rispettivamente mediana 5,7 mesi vs 3,6 mesi HR 0.69; 95% IC 0.56-0.85, two-sided p=0.00058) con il 21% dei pazienti vivi a 12 mesi nel gruppo trattato con trifluoridina/tipiracil vs 13% del gruppo placebo.

Il beneficio nell'utilizzo del farmaco si è confermato anche per quello che riguarda gli endpoint secondari sia in termini di prolungamento della PFS (mediana 2 mesi vs 1.8 mesi HR 0.57; 95% IC 0.47 - 0.70, two sided p< 0,0001) ma anche di safety e tollerabilità. Per quello che riguarda il profilo di safety è da segnalarsi esclusivamente l'incremento della tossicità ematologica con un riscontro di neutropenia e anemia di grado ≥ 3 nel 34% e 19% dei pazienti trattati con il farmaco sperimentale vs 8% e 0% nel braccio trattato con placebo: da sottolineare però quanto tutto questo non abbia comportato un'interruzione precoce del trattamento avvenuta nel 13% dei pazienti del braccio sperimentale vs 17% dei pazienti trattati con placebo. Il beneficio in termini di sopravvivenza è stato confermato nelle successive analisi di sottogruppo indipendentemente dall'età, dalla pregressa gastrectomia e particolarmente evidente nei pazienti in cui il farmaco viene utilizzato in terza linea di trattamento (OS mediana 6,8 mesi vs 3,2 mesi, HR 0,68; 95% IC 0,47-0,97, p 0,0318) ove si registra anche un beneficio significativo sul tempo al deterioramento delle condizioni generali (4,8 mesi vs 2 mesi, HR 0,60 IC 95% 0,42 - 0,86, p 0,0049) (29-31).

Molto interessante è stato il successivo report sulla valutazione della qualità di vita dei pazienti arruolati nel trial (32). Valutando la qualità di vita con 2 diverse tipologie di questionari (EORTC QLQC30 e QLQ-STO22) non è stato riportato alcun peggioramento nel gruppo dei pazienti trattati con trifluoridina/tipiracil e anzi il tempo mediano al deterioramento dello stato delle prestazioni ECOG ≥ 2 è stato di 4,3 mesi per il gruppo trattato con trifluoridina/tipiracil vs 2,3 mesi per il gruppo placebo (HR 0,69, IC 95% 0,562 - 0,854, p 0,0005) mantenendo dunque nel 74% dei pazienti un buon performance status (ECOG 0-1) alla discontinuazione del trattamento.

Limiti: La qualità delle prove è stata giudicata moderata in quanto lo studio in oggetto è ad alto rischio di sponsor e attrition bias.

Bilancio beneficio/danno: Il beneficio di un trattamento di III linea nei pazienti con neoplasia gastrica metastatica e buon performance status (ECOG 0-1) è da bilanciarsi rispetto alle possibili tossicità dei farmaci presi in considerazione e alle condizioni cliniche del paziente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea un trattamento di terza linea con trifluoridina/tipiracil rispetto alla solo terapia di supporto dovrebbe essere preso in considerazione (28-32).	Forte a favore
COI: Nessun conflitto di interesse dichiarato		

Bibliografia

1. Shitara, K., et al., Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(11): p. 1437-1448.
2. Iason, D.H., et al., Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Treatment in Patients With Metastatic Gastric Cancer Who Had Undergone Gastrectomy: Subgroup Analyses of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2020. **6**(1): p. e193531.
3. Shitara, K., et al., Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in older and younger patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: subgroup analysis of a randomized phase 3 study (TAGS). *Gastric Cancer*, 2022. **25**(3): p. 586-597.
4. Taberero, J., et al., Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open*, 2021. **6**(4): p. 100200.
5. Taberero, J., et al., Health-related quality of life associated with trifluridine/tipiracil in heavily pretreated metastatic gastric cancer: results from TAGS. *Gastric Cancer*, 2020. **23**(4): p. 689-698