

## Editorial

# Metastatic Gastric Cancer: The New Frontier of Treatments

## Cancro Gástrico Metastático: As Novas Fronteiras do Tratamento

Paolo Morgagni<sup>1\*</sup>, Maria Bencivenga<sup>2</sup>

1. General and Oncologic Surgery, Morgagni-Pierantoni Hospital, AUSL Romagna, Forlì, Italy
2. Unit of Upper GI Surgery, University of Verona, Verona, Italy

### Corresponding Author/Autor Correspondente:

Paolo Morgagni [morgagni2002@libero.it]

General and Oncologic Surgery, Morgagni-Pierantoni Hospital, AUSL Romagna, Forlì, Italy

<https://doi.org/10.34635/rpc.1162>

**Keywords:** Stomach Neoplasms/drug therapy; Stomach Neoplasms/therapy

**Palavras-chave:** Neoplasias do Estomago/tratamento; Neoplasias do Estomago/tratamento farmacológico

Stage IV gastric cancer has been for a long time the edge for surgical treatment and a great challenge for medical oncologists. The introduction of taxanes and, more recently, targeted and immunotherapy has significantly improved the prognosis as well as the rate and the magnitude of response of metastatic patients to systemic treatment.

As such, the emerging scenario in the metastatic setting is one of significant clinical response and down-staging, which opens the question whether to consider some patients as candidates

O cancro gástrico em estadio IV tem sido, durante muito tempo, o limite para o tratamento cirúrgico e um grande desafio para os oncologistas médicos. A introdução dos taxanos e, mais recentemente, da terapêutica dirigida e da imunoterapia melhorou significativamente o prognóstico, bem como a taxa e a magnitude da resposta dos doentes metastáticos ao tratamento sistémico.

Como tal, o cenário emergente no contexto metastático é de resposta clínica significativa e redução do estadio, o que levanta a questão de considerar alguns doentes como

**Received/Recebido:** 28/12/2025 **Accepted/Aceite:** 29/12/2025 **Published online/Publicado online:** 20/12/2025 **Published/Publicado:** 30/12/2025

© Author(s) (or their employer(s)) and Portuguese Journal of Surgery 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista Portuguesa de Cirurgia 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

for radical-intent surgery to improve prognosis further or, in some cases the cure.

The real challenge in this context is to identify those patients with limited metastatic spread, i.e., oligometastatic, who may really benefit from such an integrated strategy.

Indeed, metastatic gastric cancer is a heterogeneous condition both in terms of the anatomical distribution of metastases as well as in their biology. Furthermore, a key issue is to capture the real response of systemic disease burden to medical treatments to allocate for surgical resection only those patients whose residual disease can be effectively eradicated through local excision.

Based on these considerations, conventional randomized clinical trials, as the best designed for generating new evidence in medicine, could not be successfully applied to this clinical unmet need.

Following the first Bertinoro meeting in 2022,<sup>1</sup> we planned the second in 2025 with the specific aim to discuss the above-mentioned topics: 110 experts coming from 24 countries and 4 continents gathered together again in a small fortress, far from great centres, only to discuss face to face the unsolved issues.

The first debated item was which definition of oligometastases should be used: comparing the one of the OMEC project<sup>2</sup> with the 2022 Bertinoro as well as with the definitions used in the Japanese trials, we came to the agreement that for the non-peritoneal disease, the OMEC definition should be used to select the oligometastatic gastric cancer patients. Of note, a distinction in this previously published OMEC definition is requested for gastroesophageal adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in order to better select and distinguish patients with different histologies.

The most important difference between the 2 classification (OMEC and Bertinoro 2022) regards peritoneal carcinomatosis, and in Bertinoro 2025, it was suggested to separate the peritoneal metastatic disease.

For only peritoneal disease (OPD) indeed, based also on the suggestions from the previous 2022 Bertinoro Consensus, a specific classification and definitions are needed which take into consideration the burden of disease as well as the response to systemic and/or intraperitoneal treatments. After the on-site discussion, an online Delphi consensus is currently being completed to better describe the characteristics of this new OPD subgroup.

candidatos a cirurgia com intuito radical para melhorar ainda mais o prognóstico ou, nalguns casos, a cura.

O verdadeiro desafio neste contexto é identificar aqueles doentes com disseminação metastática limitada, ou seja, oligometastática, que podem realmente beneficiar de tal estratégia integrada.

De facto, o cancro gástrico metastático é uma condição heterogénea tanto em termos da distribuição anatómica das metástases como na sua biologia. Além disso, uma questão fundamental é captar a resposta real da carga sistémica da doença aos tratamentos médicos para alocar à ressecção cirúrgica apenas aqueles doentes cuja doença residual pode ser eficazmente erradicada através de excisão local.

Com base nestas considerações, os ensaios clínicos randomizados convencionais, ainda que sejam os mais bem concebidos para gerar novas evidências em medicina, não podem ser aplicados com sucesso a esta necessidade clínica não satisfeita.

Após a primeira reunião de Bertinoro em 2022,<sup>1</sup> planeámos a segunda em 2025 com o objetivo específico de discutir os tópicos acima mencionados: 110 especialistas provenientes de 24 países e 4 continentes reuniram-se novamente numa pequena fortaleza, longe dos grandes centros, apenas para discutir presencialmente as questões não resolvidas.

O primeiro tema debatido foi qual a definição de oligometástases que deveria ser utilizada: comparando a do projeto OMEC<sup>2</sup> com a de Bertinoro 2022, bem como com as definições utilizadas nos ensaios japoneses, chegámos ao acordo de que, para a doença não peritoneal, a definição OMEC deveria ser utilizada para selecionar os doentes com cancro gástrico oligometastático. De notar que é solicitada uma distinção nesta definição OMEC previamente publicada para adenocarcinoma gastroesofágico e carcinoma espinocelular do esófago, a fim de melhor selecionar e distinguir doentes com diferentes histologias.

A diferença mais importante entre as duas classificações (OMEC e Bertinoro 2022) diz respeito à carcinomatose peritoneal e, em Bertinoro 2025, foi sugerido separar a doença metastática peritoneal.

Para a doença apenas peritoneal (OPD), de facto, baseando-se também nas sugestões do Consenso de Bertinoro 2022 anterior, são necessárias uma classificação e definições específicas que tenham em consideração a carga da doença, bem como a resposta aos tratamentos sistémicos e/ou intraperitoneais. Após a discussão presencial, está atualmente

After discussion, the second achievement of Bertinoro 2025 is that, based on the agreed definitions of OMEC for non-peritoneal disease and the new OPD categories, specific, distinct clinical trials should be planned.

Accordingly, 3 ongoing trials on OPD were discussed 1) the CONVERGENCE trial by the IGCA peritoneal carcinosis working group, 2) the VerOne trial from Verona University, and 3) the IPa-Gastric trial from Karolinska Institute. The discussion ended with the shared intent to collaborate widely to these international trials.

For non-peritoneal oligometastatic disease, specific trials such as OMEC-5 and ODYSSEY project were presented. These will guide the research on this topic in the coming years.

Also, a common international database dedicated to metastatic gastric cancer patients was presented: this has the aim of collecting all the data from real-life treatment, adding relevant information to the evidence that will be generated from the clinical trials.

Lastly, for not oligometastatic patients, we all agreed that they may be referred to the multidisciplinary discussion after at least 6 months of systemic treatment in case of good response, to be evaluated for surgery or other local ablative treatments. Indeed, the benefits of local treatment in patients with disseminated metastases at the time of diagnosis is very questionable; it is important to make sure that all the cases with response to systemic treatments are managed in a multidisciplinary context.

Immunotherapy and new target agents will keep shaping in the future our indications in this field in the future, but the general belief is positive, and new goals can be reached if we can standardize and improve our diagnostic and staging methods. Staging laparoscopy is essential, radiology must be improved, and we all hope that radiomics will help in daily clinical practice; also, liquid biopsies will be crucial in this setting.

The Bertinoro 2025 workshop was successful, and we do hope it will boost the research and improve clinical practice in the very complex condition of metastatic gastric cancer.

a ser concluído um consenso Delphi online para melhor descrever as características deste novo subgrupo OPD.

Após discussão, a segunda conquista de Bertinoro 2025 é que, com base nas definições acordadas de OMEC para doença não peritoneal e nas novas categorias OPD, devem ser planeados ensaios clínicos específicos e distintos.

Consequentemente, foram discutidos três ensaios em curso sobre OPD: 1) o ensaio CONVERGENCE do grupo de trabalho de carcinose peritoneal da IGCA, 2) o ensaio VerOne da Universidade de Verona e 3) o ensaio IPa-Gastric do Instituto Karolinska. A discussão terminou com a intenção partilhada de colaborar amplamente nestes ensaios internacionais.

Para a doença oligometastática não peritoneal, foram apresentados ensaios específicos como o OMEC-5 e o projeto ODYSSEY. Estes irão orientar a investigação sobre este tópico nos próximos anos.

Foi também apresentada uma base de dados internacional comum dedicada a doentes com cancro gástrico metastático: esta tem o objetivo de recolher todos os dados do tratamento da vida real, acrescentando informação relevante à evidência que será gerada a partir dos ensaios clínicos.

Por último, para doentes não oligometastáticos, todos concordámos que podem ser encaminhados para discussão multidisciplinar após pelo menos 6 meses de tratamento sistémico em caso de boa resposta, para serem avaliados para cirurgia ou outros tratamentos ablativos locais. De facto, os benefícios do tratamento local em doentes com metástases disseminadas no momento do diagnóstico são muito questionáveis; é importante garantir que todos os casos com resposta aos tratamentos sistémicos sejam geridos num contexto multidisciplinar.

A imunoterapia e os novos agentes dirigidos continuarão a moldar no futuro as nossas indicações neste campo, mas a convicção geral é positiva, e novos objetivos podem ser alcançados se conseguirmos padronizar e melhorar os nossos métodos de diagnóstico e estadiamento. A laparoscopia de estadiamento é essencial, a radiologia deve ser melhorada e todos esperamos que a radiômica ajude na prática clínica diária; além disso, as biópsias líquidas serão cruciais neste contexto.

O workshop de Bertinoro 2025 foi bem-sucedido e esperamos que impulse a investigação e melhore a prática clínica na condição muito complexa do cancro gástrico metastático.

## ETHICAL DISCLOSURES

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Support:** This work has not received any contribution grant or scholarship.

**Provenance and Peer Review:** Commissioned; without external peer review.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

**Apoio Financeiro:** Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Solicitado; sem revisão externa por pares.

## CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

All authors contributed equally to the writing of the article. All authors approved the final version to be published.

## DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO

Todos os autores contribuíram de igual forma na redação do artigo. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

## REFERENCES

1. Morgagni P, Bencivenga M, Carneiro F, Cascinu S, Derks S, Di Bartolomeo M, et al. International consensus on the management of metastatic gastric cancer: step by step in the foggy landscape: Bertinoro Workshop, November 2022. *Gastric Cancer*. 2024;27:649–71. doi: 10.1007/s10120-024-01479-5.
2. Kroese TE, Bronzwaer S, van Rossum PS, Schoppman SF, Deseyne PJ, van Cutsem E, et al. European clinical practice guidelines for the definition, diagnosis, and treatment of oligometastatic esophagogastric cancer (OMEC-4). *Eur J Cancer*. 2024;204:114062. doi: 10.1016/j.ejca.2024.114062.. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2025;228:115712. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115712. CONTRIBUTO