



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**STRATEGIA PERIOPERATORIA NEI
PAZIENTI CON CARCINOMA GASTRICO
LOCALMENTE AVANZATO: COME LO
SCHEMA FLOT HA CAMBIATO LA
PRATICA CLINICA**

Relatore: Chiar.ma

Prof.ssa Rossana Berardi

Tesi di Laurea di:

Lara Mencarini

Correlatore:

Prof. Riccardo Giampieri

Anno Accademico 2019 – 2020

Riassunto	3
Capitolo 1 Introduzione	6
1.1 Carcinoma gastrico	6
1.1 Epidemiologia.....	6
1.2 Fattori di rischio.....	7
1.3 Inquadramento diagnostico	10
1.3.1 Screening e prevenzione	10
1.3.2 Diagnosi clinica	10
1.3.3 Diagnosi istologica	12
1.3.4 Iter diagnostico	12
1.4 Stadiazione.....	13
1.5 Classificazione	14
1.5.1 Classificazione istologica.....	15
1.5.2 Classificazione molecolare.....	17
1.6 Trattamento.....	17
1.6.1 Trattamento della malattia localizzata	17
1.6.2 Trattamento della malattia metastatica o recidiva	20
1.2 Carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea localmente avanzati	23
1.2.1 Trattamento chirurgico del carcinoma gastrico localmente avanzato	24
1.2.3 Trattamento chirurgico del carcinoma della giunzione gastroesofagea localmente avanzato.....	25
1.2.4 Terapia adiuvante	27
1.2.5 Terapia neoadiuvante e perioperatoria del carcinoma gastrico	31
1.2.6 Terapia neoadiuvante e perioperatoria del carcinoma della giunzione gastroesofagea	35

1.2.7 Fattori prognostici	36
1.2.8 Follow up	40
Obiettivi dello studio	42
Capitolo 2 Pazienti e metodi.....	43
Capitolo 3 Risultati	45
Capitolo 4 Discussione	54
Bibliografia.....	61

RIASSUNTO

La maggior parte delle linee guida inerenti al carcinoma gastrico non metastatico, in particolare nei paesi occidentali, indicano che la chemioterapia perioperatoria con lo schema FLOT debba essere considerata il *gold standard* terapeutico. Sebbene sia stato dimostrato che il regime FLOT sia più efficace rispetto allo schema ECX/ECF,⁸⁴ non vi sono però allo stato attuale dati riguardo all'eventualità che la prognosi di tali pazienti possa essere modificata da alcuni fattori clinici di stratificazione quali l'appartenenza della neoplasia a differenti tipi istologici, il verificarsi di sanguinamenti gastrici improvvisi, la presenza di anemia prima dell'inizio del trattamento, e l'anamnesi positiva per calo ponderale superiore al 10% del peso corporeo nei due mesi precedenti la diagnosi di carcinoma gastrico.

Abbiamo condotto un'analisi multicentrica retrospettiva atta a stimare la sopravvivenza libera da recidiva di malattia (RFS, *Relapse Free Survival*) in pazienti con carcinoma gastrico sottoposti a intervento chirurgico di resezione e a chemioterapia perioperatoria con lo schema FLOT, con l'obiettivo di identificare se i suddetti fattori di stratificazione possano ridurre l'efficacia della chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT.

Nella presente analisi sono stati pertanto arruolati pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di stadio cT3 (o comunque più avanzato, cT4) e/o cN+, candidabile all'intervento chirurgico, che hanno ricevuto chemioterapia perioperatoria con lo schema FLOT presso i Centri arruolanti (Clinica Oncologica dell'A.O.U Ospedali Riuniti di Ancona – Università Politecnica delle Marche, SOD di Oncologia dell'A.O.R.M.N. Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, SOD di Oncologia dell'Ospedale “Murri” di Fermo Area Vasta 4) nel periodo compreso da settembre 2017 a marzo 2020.

Le analisi presentate nel presente lavoro fanno riferimento all'analisi ad interim con *database lock* del marzo 2020, lo studio tuttavia è attualmente in corso e in fase di reclutamento dei pazienti.

Sono stati arruolati 28 pazienti e la mediana del tempo di follow-up è risultata pari a 22 mesi (95%CI:6.59-28.33).

Otto pazienti (29%) hanno sviluppato recidiva di malattia e la mediana di RFS, sopravvivenza libera da ricaduta, è risultata pari a 16.098 mesi.

In 14 pazienti su 28 (50%) la diffusione neoplastica era stata classificata come stadio T4 e 22 pazienti su 28 (78%) presentavano un coinvolgimento linfonodale positivo pN+. Lo stadio T4 prima del trattamento neoadiuvante non è risultato correlato a differenze statisticamente significative in termini di RFS: la RFS mediana dei pazienti che presentavano una neoplasia di stadio T4 è stata pari a 10.197 mesi mentre RFS dei pazienti con neoplasia non classificata di stadio T4 non è stata ancora raggiunta (HR:4.19, 95%CI:0.99-17.58, p=0.05). La mediana di RFS per i pazienti che presentavano uno stadio pN+ è risultata pari 16.098 mesi mentre nei pazienti in cui non si riscontrava un coinvolgimento linfonodale di stadio pN+ non è stata ancora raggiunta (HR:1.90, 95%CI:0.37-9.76, p=0.43).

Relativamente all'istologia tumorale, 26 pazienti presentavano o istotipo diffuso - a cellule con anello con castone o tipo istologico intestinale, mentre sono stati esclusi dall'analisi 2 pazienti, nei quali il referto anatomopatologico aveva segnalato la presenza di una neoplasia di istotipo misto. La variante istologica secondo Lauren si è dimostrata correlata a una differenza statisticamente significativa in termini di RFS: infatti la mediana di RFS dei pazienti con istotipo diffuso è risultata essere 10.197 mesi, mentre quella dei pazienti che non presentavano tale tipo istologico non è stata ancora raggiunta, HR uguale a 5.92, 95% CI compreso tra 1.41 - 24.79 (p=0.0148).

Il riscontro di anemia prima dell'inizio del trattamento non è risultato correlato a differenze in termini di RFS (HR:9.57, 95%CI:0.72-127.72, p=0.0868), così come il verificarsi di emorragia gastrica, ossia ematemesi e/o melena, prima dell'inizio del trattamento (HR:1.27, 95%CI:0.27-5.81, p=0.76) e come l'anamnesi positiva per calo ponderale superiore al 10% del peso corporeo nei due mesi precedenti la diagnosi di carcinoma gastrico (HR:1.38, 95%CI:0.24-7.91, p=0.71).

Il presente lavoro rappresenta la prima analisi che esamina le differenze riguardo alla prognosi di pazienti trattati con lo schema perioperatorio FLOT stratificati in base a fattori clinici. I risultati del presente studio indicano che il carcinoma gastrico con istotipo diffuso possa essere per sua stessa natura resistente alla somministrazione di chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT, suggerendo che in questi pazienti debba essere considerato come iter

terapeutico l'esecuzione di un intervento chirurgico di resezione del tumore primitivo seguito da chemioterapia erogata in modalità adiuvante, gestione, questa, che rappresenterebbe l'altra unica opzione terapeutica possibile. Si auspica che, al fine di chiarire tale questione, verranno condotti in futuro degli studi che confrontino la prognosi di pazienti trattati con lo schema perioperatorio FLOT con pazienti che invece sono stati sottoposti a terapia adiuvante in seguito a intervento chirurgico.

Capitolo 1

INTRODUZIONE

1.1 CARCINOMA GASTRICO

1.1 Epidemiologia

Dai dati relativi al 2018, si evince che il carcinoma gastrico rappresenta, a livello mondiale, il 5° tumore per incidenza (1.033.701 nuovi casi, il che corrisponde al 6.1% del totale delle neoplasie di nuova diagnosi), esclusi i carcinomi della cute, collocandosi al 4° posto nella popolazione maschile e al 7° nella popolazione femminile, sebbene il *trend* di incidenza sia in costante diminuzione. Riguardo alla distribuzione geografica, i paesi a maggiore incidenza sono quelli dell'Estremo Oriente, soprattutto Corea, Cina, Giappone. Rappresenta la terza causa di morte per patologia oncologica. ¹

In Italia, le previsioni ISTAT (Istituto Nazionale di Statistica) per il 2019 collocano il carcinoma gastrico al 5° posto per incidenza negli uomini (8.400 nuovi casi) e al 7° posto nelle donne (5.900 nuovi casi) per un numero totale di 14.300 nuovi casi attesi. In merito alla distribuzione geografica nel territorio nazionale, si identificano aree ad elevata incidenza (regioni centrali, 36.3 nuovi casi /100.000 abitanti nella popolazione maschile e 19.8 nuovi casi/100.000 abitanti nella popolazione femminile), a incidenza intermedia (Nord Italia 33.7 nuovi casi /100.000 negli uomini e 16.7 nuovi casi/100.000 nelle donne) e a bassa incidenza (Sud e isole 23.8 nuovi casi /100.000 negli uomini e 12.8 nuovi casi/100.000 nelle donne).

Il carcinoma gastrico si attesta in Italia al 5° posto come causa di morte oncologica in entrambi i sessi, rappresentando il 6% del totale dei decessi per patologia oncologica. Da quanto emerge dai dati ISTAT del 2016, i decessi per carcinoma gastrico in Italia sono stati in totale 9.281, di cui 5.458 negli uomini e 3.823 nelle donne. I dati relativi alla mortalità per distribuzione geografica nel territorio italiano sono coerenti con quelli dell'incidenza. Infatti, in termini di mortalità (espressa come tassi di mortalità standardizzata sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso), si individuano aree con un elevato tasso di mortalità (regioni del centro 26.5/100.000 negli uomini e 13.1/100.000 nelle donne), con un tasso di mortalità intermedio

(Nord Italia 24.2/100.000 negli uomini e 11.6 nelle donne), e a basso tasso di mortalità (Sud e Isole 18.2/100.000 negli uomini e 9.7 nelle donne).

In Italia la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con carcinoma gastrico (stimata dai dati sui casi diagnosticati nel periodo 2005-2009) si attesta al 32%, più precisamente al 31% nella popolazione maschile e al 34% nella popolazione femminile. La sopravvivenza a 5 anni mostra un andamento decrescente all'aumentare dell'età: si osserva infatti il valore più elevato tra i giovani (39.8% nella fascia di età 15-44 anni) e il valore più basso nella popolazione anziana (21.6% nei pazienti con più di 75 anni). In quanto alla sopravvivenza, non emergono invece differenze numericamente rilevanti tra le diverse aree geografiche nel territorio italiano.

Per quanto riguarda la prevalenza, i pazienti che nel 2019 in Italia vivono con una pregressa diagnosi di carcinoma gastrico sono 81.384, di cui 43.805 uomini e 37.579 donne.

Il *trend* dell'incidenza del carcinoma gastrico si conferma in costante riduzione, in entrambi i generi (circa -2.6%/anno negli uomini e -2.8%/anno nelle donne) e soprattutto negli individui ultrasessantenni. Si evidenziano dati analoghi anche a proposito di mortalità, che continua a diminuire sia negli uomini che nelle donne (rispettivamente -2.4%/anno e -2.7%/anno come variazione di mortalità). ²

1.2 Fattori di rischio

Riguardo alla cancerogenesi del carcinoma gastrico, è stato studiato l'impatto di svariati fattori che, con vario grado di evidenza, possono correlare con la sua insorgenza.

Tra i fattori generali rivestono un ruolo rilevante nell'aumentare il rischio di insorgenza di carcinoma gastrico il genere maschile, l'età avanzata (da intendersi come età superiore ai 70 anni) e basse condizioni socioeconomiche.³

Due sono i fattori infettivi che sono stati riconosciuti come agenti cancerogeni nel carcinoma gastrico: *Helicobacter Pylori* (HP) e *Epstein Barr Virus* (EBV), il quale è coinvolto nel 10% circa dei casi di carcinoma gastrico.⁴ L'infezione da HP, invece, rappresenta uno dei principali fattori di rischio per il carcinoma gastrico, in particolare se a istotipo intestinale e a sede antrale.

⁵ L'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha classificato HP come agente cancerogeno di tipo I, il cui meccanismo patogenetico sarebbe da attribuire allo sviluppo di gastrite cronica atrofica. Da qui si evince come l'eradicazione dell'infezione da HP costituisca un elemento fondamentale per la prevenzione primaria del carcinoma gastrico, sempre che non siano già presenti lesioni precancerose, quali gastrite cronica atrofica estesa al corpo gastrico e metaplasia intestinale incompleta. In tal caso infatti l'eradicazione non ridurrebbe in maniera significativa il rischio di insorgenza di carcinoma gastrico.³

Numerosi fattori, ascrivibili alla categoria di abitudini e stili di vita, e quindi potenzialmente correggibili e prevenibili, sono stati studiati nella loro associazione con l'insorgenza di carcinoma gastrico. Tra questi si annotano:

- Fumo di tabacco: rappresenta un fattore di rischio ormai consolidato per il carcinoma gastrico ^{1 6}
- Alcool: un elevato consumo di bevande alcoliche è un probabile fattore causale per l'insorgenza di carcinoma gastrico. Le evidenze scientifiche in tal senso sono consistenti per quanto riguarda un'assunzione maggiore di 45 grammi al giorno di alcool. ¹
- Reflusso gastroesofageo e obesità rivestono il ruolo più importante nella cancerogenesi delle neoplasie della giunzione gastro esofagea e del cardias e sono spesso associati tra loro, dal momento che nei soggetti obesi si riscontra una maggiore incidenza di reflusso gastroesofageo rispetto alla popolazione generale. Nel quadro della malattia da reflusso gastroesofageo (MDRGE) la mucosa delle suddette regioni è esposta in maniera continuativa agli acidi gastrici, determinando una infiammazione cronica della mucosa che predispone all'insorgenza dell'esofago di Barrett. ⁷

Fattori di rischio occupazionali riconosciuti sono la lavorazione industriale della gomma e l'esposizione a composti inorganici del piombo,⁶ ma è stata associata all'insorgenza di carcinoma gastrico, soprattutto di istotipo diffuso e a sede non cardiaca, anche la mansione di operai specializzati nella lavorazione e degli alimenti.¹

Recentemente è stato indagato con attenzione anche il ruolo di fattori nutrizionali:

- Eccessivo consumo di sale: si è dimostrato che un consumo in grandi quantità di alimenti conservati sotto sale, compresi pesce e verdura, è probabilmente un fattore di

rischio dose-dipendente per l'insorgenza del carcinoma gastrico.¹ Nello specifico, IARC ha inserito come fattore cancerogeno certo di classe 1 il pesce salato, in particolare quello tipico della cucina cinese.⁶

- Carne processata, termine con il quale ci si riferisce a carni che sono state sottoposte a processi di conservazione sotto sale, affumicatura o fermentazione. Un suo consumo in quantità elevate aumenterebbe il rischio di carcinoma dello stomaco a sede non cardiale ed è stato classificato come agente cancerogeno certo, classe 1, dall'IARC. Il meccanismo patogenetico è ascrivibile al consumo alimentare di nitriti e nitrati (presenti in alte concentrazioni nella carne processata) che, liberati nel lume gastrico, possono reagire con i prodotti di degradazione degli amminoacidi in una reazione di nitrosilazione con la conseguente formazione di vari tipi di composti, indicati sotto il nome di N-nitrosamine.¹ La ridotta assunzione di nitrati e di nitrosamine costituirebbe il motivo per cui si è osservata un'associazione tra lo sviluppo e il diffondersi nella società di metodiche atte a conseguire una corretta refrigerazione degli alimenti e la riduzione dell'incidenza del carcinoma gastrico.³
- Carni rosse: sono state classificate come agenti cancerogeni 2A ma le evidenze di cancerogenicità a loro riguardo, se si riferisce a carni rosse non processate, sarebbero limitate quindi non conclusive.¹
- Dieta ricca di frutta e verdura, che contiene elevate quantità di vitamine antiossidanti quali A, C e E, è stata indicata come un fattore protettivo per l'insorgenza del carcinoma gastrico ma il suo ruolo deve ancora essere chiarito in maniera definitiva.²

Tra i fattori di rischio genetici sono inclusi l'appartenenza al gruppo sanguigno A,³ anemia perniciosa, storia familiare di carcinoma gastrico nonché forme di predisposizione ereditaria, alle quali sono ascrivibili solamente l'1-3% dei casi di carcinoma gastrico. A questa categoria appartengono, classicamente, la poliposi adenomatosa familiare, la sindrome di Lynch, la sindrome di Li Fraumeni e alcuni sottotipi della sindrome di Peutz Jeghers.⁸ Più recente è invece la definizione di carcinoma gastrico ereditario diffuso (HDGC), che consiste nella presenza di carcinoma gastrico di tipo istologico "diffuso" in consanguinei di I e II grado associato, nelle donne, al carcinoma mammario di istotipo lobulare.⁹ L'individuazione di queste forme è importante per inserire i pazienti in programmi specifici di prevenzione e di follow up.

Esistono poi lesioni e condizioni preneoplastiche, tra cui si elencano gastrite cronica atrofica, malattia di Ménétriére, pregresso intervento di gastrectomia parziale, polipo gastrico, ulcera peptica.³

In particolare, la gastrite cronica indotta da HP o da altre cause (compreso il reflusso biliare) promuove una condizione di stress ossidativo e incrementa la proliferazione ghiandolare, che costituisce un fattore favorente l'insorgenza di displasia, stimolata anche dal rilascio di ioni ammonio attraverso l'attività ureasica di HP.²

1.3 Inquadramento diagnostico

Ogni caso sospetto di carcinoma gastrico deve essere confermato in maniera adeguata con esami di imaging, endoscopici e/o di laboratorio e necessita della valutazione istologica della lesione, che rappresenta la metodica di elezione per la diagnosi di certezza.

1.3.1 Screening e prevenzione

Nei paesi occidentali un programma di screening del carcinoma gastrico non è proponibile, a differenza di quanto occorre in Giappone, sia per l'incidenza odierna relativamente bassa della neoplasia sia per l'assenza, in queste aree geografiche, di studi randomizzati atti a valutarne l'efficacia.²

L'incidenza del carcinoma gastrico potrebbe essere ulteriormente ridotta attraverso l'eradicazione dell'infezione da HP³ e l'attenzione nell'eliminare, o quanto meno ridurre, l'esposizione a fattori di rischio modificabili riconosciuti come cancerogeni, quali determinate abitudini alimentari, fumo di tabacco e consumo elevato di bevande alcoliche.

1.3.2 Diagnosi clinica

La sintomatologia del carcinoma gastrico è spesso aspecifica e non precoce, comportando un tardivo consulto medico e un conseguente ritardo diagnostico.

Nella maggioranza dei casi i sintomi d'esordio sono rappresentati da disturbi digestivi del tratto gastrointestinale superiore, quali inappetenza, senso di ripienezza post-prandiale, nausea, sazietà precoce, rigurgiti, eruttazioni. Nello specifico, la diagnosi di carcinoma dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti con dispepsia di recente insorgenza e di età maggiore a 50 anni.¹⁰

Qualora la neoplasia sia situata in regioni anatomiche con un lume più ristretto la sintomatologia può essere più precoce e specifica: disfagia e dolore retrosternale prevalgono nelle neoplasie a localizzazione cardiale mentre sintomi da ostruzione pilorica sono riconducibili a una neoplasia in tale sede.

Talvolta l'esordio è rappresentato da un quadro di anemia, più spesso sideropenica o mista; mentre episodi emorragici manifesti clinicamente con ematemesi e/o melena sono più caratteristici della fase avanzata della malattia.

Sono possibili, sebbene in genere siano espressione di malattia più avanzata, anche manifestazioni sistemiche quali anoressia, febbre, perdita di peso, sarcopenia. Di questi però, può comparire precocemente l'anoressia specifica o, a ogni modo, un senso di avversione nei confronti di proteine di origine animale, indicato con il termine di sarcofobia.

All'esame obiettivo si potrebbe riscontrare una massa palpabile e dolente in epigastrio, reperto che si individua più facilmente che in altre neoplasie.

Occasionalmente si osservano sindromi paraneoplastiche, tra le quali rientrano anemia emolitica microangiopatica, glomerulonefrite membranosa, *acanthosis nigricans*, coagulopatia intravascolare disseminata con possibile trombosi arteriosa e/o venosa migrante (altrimenti detta sindrome di Trousseau), cheratosi seborroica diffusa (segno di Leser-Trélat).¹¹

È possibile, infine, che il tumore primitivo a localizzazione gastrica possa essere individuato solo attraverso il riscontro di metastasi.¹²

A tal proposito risulta quindi utile ricordare le principali vie di diffusione del carcinoma gastrico, che ne possono determinare la comparsa e la tipologia delle manifestazioni cliniche. La malattia si può estendere per contiguità infiltrando precocemente le tonache della parete gastrica e diffondendosi in seguito agli organi a distanza. Attraverso il circolo linfatico, le cellule neoplastiche possono impiantarsi e proliferare nei linfonodi locoregionali e poi nelle

stazioni linfonodali a distanza. A tal proposito, è opportuno citare il linfonodo di Virchow: si tratta di una linfadenopatia metastatica sovraclavicolare sinistra, valutabile clinicamente, che potrebbe rappresentare anche la prima manifestazione clinica di carcinoma gastrico avanzato, oggi giorno di più raro riscontro rispetto che in passato.¹³ La disseminazione per via ematica avviene attraverso il circolo portale e, sebbene le sedi preferenziali di metastasi siano il fegato e il polmone, le lesioni ripetitive possono essere ubiquitarie, localizzandosi a livello, ad esempio, di pancreas, surrene, sistema nervoso centrale, cute. Una modalità di diffusione tipica del carcinoma gastrico, nonché delle altre neoplasie addomino-pelviche, è rappresentata dalla disseminazione per via celomatica, che conduce a carcinosi peritoneale. Nel caso in cui l'impianto neoplastico avvenga a livello ovarico prende il nome tumore di Krukenberg.¹⁴

1.3.3 Diagnosi istologica

La diagnosi di carcinoma gastrico deve essere istologica e il campione esaminato può essere rappresentato da un prelievo biotico ottenuto con esofagogastrosopia (EGDS) o da un pezzo operatorio da resezione endoscopica o chirurgica. Il campione istologico dovrebbe essere esaminato da un anatomopatologo esperto, il quale redige anche il referto, e la diagnosi istologica dovrebbe seguire i criteri WHO (*World Health Organisation*). In presenza di malattia metastatica la diagnosi istologica dovrebbe includere la valutazione dell'espressione di HER-2 (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*) con immunoistochimica e, in caso di risultato dubbio, con FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*).³

1.3.4 Iter diagnostico

Una volta posto il sospetto di neoplasia gastrica, la procedura di valutazione iniziale dovrebbe comprendere le seguenti metodiche diagnostiche: ¹⁵

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici (con particolare attenzione a emocromo, funzionalità epatica e funzionalità renale)³
- EGDS con biopsia, che rappresenta il *gold standard* nella valutazione diagnostica della neoplasia gastrica. Consente infatti di visualizzare in maniera diretta la mucosa gastrica

e di eseguire un prelievo biotico con una sensibilità superiore al 90%. Viene consigliata l'esecuzione di biopsie multiple alla periferia della lesione.¹⁵ Il numero cospicuo di biopsie raccomandate (4-6) risulta importante per la valutazione di HER-2, la cui espressione è disomogenea all'interno della massa neoplastica, fondamentale in caso di malattia metastatica.

1.4 Stadiazione

Dopo aver accertato la diagnosi di carcinoma gastrico, è necessario valutare l'estensione della malattia, al fine di assicurare che i pazienti vengano indirizzati all'iter terapeutico più adeguato. Ciò può essere perseguito tramite differenti possibili metodiche diagnostiche:

- TC (Tomografia Computerizzata) torace-addome-pelvi, con mezzo di contrasto endovenoso, costituisce un esame strumentale di prima istanza per la stadiazione del carcinoma gastrico,¹⁶ sebbene la sua sensibilità diagnostica si attesti attorno all'88%. Questo valore è da attribuire sia alla difficoltà nell'identificare in maniera adeguata e costante la diffusione peritoneale della malattia sia alla non facile visualizzazione delle stazioni linfonodali. A rendere complessa l'esecuzione di un'accurata stadiazione linfonodale concorre l'assenza a livello globale di un accordo riguardo a criteri diagnostici specifici di linfadenopatia maligna. D'altra parte, la TC permette di distinguere con una buona accuratezza i carcinomi di stadio inferiore o uguale a T2 (T *Tumor*) dai carcinomi di stadio superiore o pari a T3. È raccomandata inoltre l'impostazione di determinati valori di voltaggio e di intensità di corrente elettrica tali da ottenere immagini con una buona qualità di risoluzione, magari su piani anatomici differenti dal piano assiale, per incrementare ulteriormente l'accuratezza diagnostica riguardo al parametro T e la capacità di individuare l'eventuale presenza di diffusione peritoneale.
- Ecoendoscopia, altrimenti detta ecografia endoscopica, apporta un contributo notevole nel determinare l'estensione prossimale e distale della malattia e fornisce un'ulteriore valutazione degli stadi T e N (*Node*), però è meno utile nei tumori a sede antrale e, più

in generale, distale. Si mostra significativamente più accurata della TC per la diagnosi di linfadenopatie maligne.¹⁵ In caso di malattia metastatica, la sua esecuzione potrebbe non essere necessaria.¹⁷

- PET (*Positron Emission Tomography*) o, meglio, PET-TC potrebbe migliorare la definizione dello stadio in alcune categorie selezionate di pazienti che non presentano lesioni ripetitive metastatiche alle tecniche radiologiche convenzionali. Potrebbe non essere comunque informativa nei pazienti con tumore di istotipo mucinoso o diffuso, nei quali risulta elevato il numero di falsi negativi.¹⁵ Inoltre, a causa della scarsa risoluzione anatomica delle immagini ottenute, presenta considerevoli limitazioni nel definire gli stadi T e N.¹⁸
- Laparoscopia esplorativa (accompagnata o meno dal lavaggio peritoneale con successiva analisi citologica) è raccomandata in tutti gli stadi IB-II di carcinoma gastrico potenzialmente resecabili, per escludere potenziali metastasi peritoneali, altrimenti non evidenziabili alle tecniche radiologiche convenzionali; anche se il massimo beneficio del suo utilizzo si riscontra nei pazienti con malattia in stadio T3/T4.¹⁹

La stadiazione TNM (*Tumor Node Metastasis*) deve essere eseguita in riferimento all'VIII edizione del manuale TNM, redatto dall'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ Union for International Cancer Control (UICC)* e pubblicato nel 2017.¹⁶

Tale stadiazione include tre criteri circa la definizione dell'estensione della malattia neoplastica: il parametro T (*tumor*) definisce l'estensione e l'invasività del tumore, il criterio N (*node*), tiene in considerazione l'interessamento delle stazioni linfonodali locoregionali, infine il criterio M (*metastasis*) valuta la presenza di lesioni ripetitive a distanza. Attraverso la combinazione dei tre suddetti parametri è possibile ottenere lo stadio della neoplasia, dove i diversi gruppi stadiativi assumono un valore prognostico.

1.5 Classificazione

Le neoplasie dello stomaco possono essere classificate, in base alle caratteristiche citologiche e architetturali che emergono all'esame anatomopatologico, in sottotipi istologici o istotipi. Più

recentemente è inoltre emersa l'importanza della biologia molecolare nell'identificare sottotipi di neoplasia gastrica, ognuno caratterizzato a un correlato biologico e, di conseguenza, clinico e prognostico. In tal modo alla consueta e ormai consolidata classificazione istologica è possibile che si affianchi in futuro la classificazione molecolare.

1.5.1 Classificazione istologica

Partendo dal presupposto che nella trattazione il termine di carcinoma gastrico è utilizzato in riferimento all'adenocarcinoma gastrico, che rappresenta il 95% delle neoplasie che insorgono a livello dello stomaco, è opportuno approfondire le principali classificazioni istologiche dell'adenocarcinoma gastrico: la classificazione WHO e la classificazione di Lauren.

La classificazione WHO si basa sul riconoscimento del tipo istologico prevalente, caratterizzando l'adenocarcinoma gastrico in: papillare (ossia costituito da strutture fibrovascolari con core connettivale e vascolare e cellule epiteliali in periferia), tubulare, mucinoso (tumore a cellule intestinale che producono grandi quantità di muco), tumori scarsamente coesivi (che includono le varianti dei carcinomi diffusi e di cellule ad anello con castone), misti.

La classificazione di Lauren, che valuta gli aspetti architetturali, distingue il carcinoma gastrico in:

- Tipo intestinale, il più frequente, è morfologicamente simile a un tumore intestinale: è infatti costituito da strutture ghiandolari delimitate da cellule colonnari o cuboidali con produzione di muco, che si dispone in vacuoli apicali di mucina. Si sviluppa più frequentemente nelle aree ad alto grado di displasia e da lesioni preneoplastiche.
- Tipo diffuso, costituito da un numero esiguo di cellule neoplastiche scarsamente coesive che quindi non si dispongono a formare ghiandole ma sono circondate da uno stroma molto abbondante. Caratteristica di questa forma neoplastica è infatti un'adesione intercellulare deficitaria, a causa per lo più della perdita o dell'alterazione dell'espressione di E-caderina.¹¹ Tali cellule presentano vacuoli di mucina di dimensioni così grandi da espandere il citoplasma e spingere il nucleo verso la periferia, assumendo la morfologia di cellule ad anello con castone. È necessario segnalare che queste stesse

cellule possono essere riscontrate prevalentemente ma non esclusivamente nell'istotipo diffuso e che in entrambi gli istotipi principali, intestinale e diffuso, la rottura della membrana plasmatica e il conseguente rilascio di mucina extracellulare può determinare la formazione di cosiddetti laghi di muco.¹³

- Tipo misto, qualora in una stessa lesione neoplastica sono compresenti entrambi gli aspetti sopradescritti
- Di tipo anaplastico o inclassificabile, qualora non rientri nelle caratteristiche di nessuna delle due forme principali

Sebbene datata, tale classificazione rimane comunque utilizzata dal momento che studi ne hanno supportato una certa correlazione clinico-prognostica: pazienti con carcinoma di tipo intestinale presentano come sede elettiva di metastasi il fegato, mentre la ripresa peritoneale è più frequente nei pazienti con carcinoma di tipo diffuso.

Da ricordare che, oltre all'istotipo della neoplasia, il referto anatomopatologico deve includere il *grading* della neoplasia secondo il WHO e, nelle forme localmente avanzate o metastatiche, la valutazione dello stato di HER2 tramite immunoistochimica e, se necessario, anche con FISH.

In quanto al grado di differenziazione, viene proposto il sistema a tre gradi, secondo il quale la lesione neoplastica può essere definita ben differenziata, moderatamente differenziata, poco differenziata. È ammessa comunque la possibilità di utilizzare un sistema a due gradi, con la divisione dicotomica in alto grado, che corrisponde a un tumore poco differenziato, e in basso grado, che equivale a un tumore ben o moderatamente differenziato. Qualora nel campione analizzato siano compresenti popolazioni cellulari con un differente grado di differenziazione, occorre considerare la neoplasia come appartenente al grado di differenziazione più elevato evidenziato, raccomandandosi di eseguire un previo campionamento estensivo della neoplasia. Si consiglia di applicare il *grading* solamente agli adenocarcinomi tubulari e papillari e non agli altri istotipi. Per l'applicazione del *grading* è necessario fare riferimento alla classificazione WHO.

1.5.2 Classificazione molecolare

Accanto alla classificazione istologica, è stata proposta di recente una classificazione innovativa delle neoplasie gastriche, in riferimento a uno studio molecolare su larga scala eseguito su circa 300 tumori primitivi dello stomaco nell'ambito del *Cancer Genome Atlas Research Network*. Dall'analisi dei risultati, si identificherebbero quattro sottogruppi: tumori con instabilità cromosomica (CIN, *Chromosomal INstability*), tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI *MicroSatellite Instability*, denominati anche ipermutati, *hypermuated*), tumori genomicamente stabili (GS, *Genomically Stable*) e tumori positivi per EBV (*Epstein Barr Virus*).²⁰ La ragion d'essere di questo tentativo di classificazione genomica risiede nella presenza di una correlazione tra ogni specifico assetto biomolecolare e caratteristiche clinico-patologiche (quali sede, istotipo predominante, storia naturale, età di insorgenza), il che potrebbe condurre a un approccio terapeutico selezionato e basato sui diversi target preponderanti. Attualmente, questa classificazione non può rivestire alcun ruolo nella pratica clinica, seppur rappresenti esclusivamente un'importante area di ricerca.³

1.6 Trattamento

Le indicazioni e la tipologia di trattamento erogato, sia esso di natura chirurgica o medica, per i pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico, dipendono dalle caratteristiche della neoplasia al momento dell'accertamento diagnostico e differiscono in riferimento all'estensione della lesione neoplastica, con una suddivisione, almeno inizialmente, dicotomica in malattia localizzata e malattia metastatica o recidiva, tenendo comunque in considerazione il *performance status* del paziente, che ne determina la candidabilità all'iter terapeutico proposto.

3

1.6.1 Trattamento della malattia localizzata

Il carcinoma gastrico viene definito localizzato qualora la malattia non presenti lesioni ripetitive a distanza dalla sede primitiva, quali stazioni linfonodali non loco regionali e organi non

adiacenti, pur comprendendo sotto questa denominazione entità eterogenee in quanto stadiazione e, quindi, suscettibili a diversi programmi terapeutici.

A scopo esplicativo, è utile suddividere questa categoria in forme principali a invasività variabile: neoplasie pTis-pT1a, neoplasie pT1b N0 o cT2 N0, neoplasie T-2-4a N0, neoplasie T4b.³ In tale categoria sono compresi anche le neoplasie dello stomaco che infiltrano la mucosa o la sottomucosa, a prescindere dallo stato linfonodale, i quali afferiscono alla denominazione di ECG (*Early Gastric Cancer*), e che corrispondono, rispettivamente, allo stadio T1a e T1b.

Per i tumori gastrici diagnosticati in stadi pT1is o pT1a potrebbe essere considerata una resezione endoscopica qualora vengano soddisfatte definite caratteristiche correlate a basso rischio di metastasi linfonodale, che, per quanto vicino allo zero, deve essere comunque sempre considerato.²¹ In merito a ciò, inizialmente furono proposti dei criteri stringenti (lesioni neoplastiche confinate alla mucosa, con diametro massimo minore di 20 mm, in assenza di ulcera intra-lesionale, a istotipo ben differenziato e senza invasione vascolare e linfatica) che sono stati recentemente estesi (EGC T1a, di diametro minore o uguale a 3 cm, ben differenziato, con infiltrazione superficiale della sottomucosa e in assenza di invasione linfatica e vascolare).²² È possibile eseguire due diverse tecniche di resezione endoscopica: *Endoscopic Mucosal Resection*, (EMR), che prevede l'asportazione unicamente della mucosa, e *Endoscopic Submucosal Resection* (ESD), in cui la resezione si inoltra in profondità fino a comprendere la sottomucosa. EMR è considerata accettabile per le lesioni di diametro minore di 10-15 mm che presentino una probabilità molto bassa di istologia di grado avanzato. Nonostante ciò, le linee guida della società europea di endoscopia gastrointestinale raccomandano di eseguire ESD come trattamento di prima scelta per la maggior parte delle lesioni neoplastiche gastriche superficiali. Invece, i tumori in tali stadi che non rispondono ai suddetti criteri per la candidabilità alla resezione endoscopica richiedono una resezione chirurgica radicale, quale la gastrectomia totale o subtotale distale con linfadenectomia D1-D2 (*D Dissection*). Per quanto riguarda la dissezione linfonodale, nei tumori classificati come T1, essa può essere limitata ai linfonodi perigastrici e può includere i linfonodi locali N2 (D1+, con variabilità dei gruppi linfonodali dissezionati sulla base della sede della neoplasia). Però questo approccio potrebbe essere modificato ulteriormente dalla ricerca del linfonodo sentinella.

Per i tumori gastrici definiti dallo stadio pT1b, N0 (i quali comunque rientrano ancora nel gruppo di ECG) e cT2, N0 è indicata la gastrectomia totale o subtotale distale con linfadenectomia D1-D2, dal momento che la chirurgia rappresenta la principale modalità di trattamento per il carcinoma gastrico resecabile. In riferimento all'estensione della resezione chirurgica, la gastrectomia subtotale può essere indicata qualora sia possibile ottenere un margine prossimale macroscopico di 5 cm tra la lesione neoplastica e la giunzione gastroesofagea, tenendo presente che in caso di carcinoma gastrico a istotipo intestinale il margine richiesto si riduce a 3 cm.²³ È ancora oggetto di dibattito, invece, l'estensione della dissezione linfonodale in corso di gastrectomia radicale. È opportuno precisare che la resezione D1 prevede l'asportazione dei linfonodi perigastrici mentre la dissezione D2 comporta l'escissione, oltre che dei linfonodi perigastrici, anche dei linfonodi lungo le arterie gastrica di sinistra, epatica e splenica e lungo il tripode celiaco.²⁴ A prescindere dal livello di estensione linfonodale, è comunque necessaria la rimozione di un numero minimo di 15 linfonodi per poter definire adeguata la stadiazione linfonodale, come raccomandato dalla classificazione UICC/JCC TNM.

I tumori gastrici che rientrano nella stadiazione T2 o superiore sono neoplasie che si estendono in profondità infiltrando la tonaca muscolare e vanno sotto la definizione di carcinoma gastrico avanzato, indicato come AGC (*Advanced Gastric Cancer*), la cui programmazione terapeutica sarà in seguito trattata in maniera approfondita. In tale circostanza, risulta comunque utile schematizzare la gestione del carcinoma gastrico classificato come operabile, secondo quanto riportato dalle linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica):³

- La prima scelta terapeutica prevede oggi polichemioterapia preoperatoria e chirurgia, che rappresenta appunto il *gold standard* terapeutico
- Nelle neoplasie della giunzione gastroesofagea si può prendere in considerazione la chemioradioterapia preoperatoria
- In alternativa, si può procedere direttamente con la resezione chirurgica seguita da monochemioterapia adiuvante o da chemioradioterapia adiuvante in caso di resezione R1 (*R Resection*) o linfadenectomia inferiore a D2, opzione, quest'ultima, da riservare in pazienti non trattati in fase preoperatoria.

In tale categoria, andrebbe eseguito un riferimento particolare ai tumori gastrici che superano la sierosa e infiltrano gli organi adiacenti, quindi in stadio T4b, che costituiscono il 15-20% dei carcinomi gastrici al momento della diagnosi. Anche questa però si mostra essere una categoria eterogenea; è costituita infatti da lesioni in cui è interessato un solo organo (75% dei casi), a casi in cui gli organi coinvolti sono due (15-20%) e a quadri di infiltrazione estesa a tre o più organi contigui (5-10%). È necessario inoltre distinguere le forme in cui l'infiltrazione è confermata istologicamente (pT4b, dove p indica *pathological*) da quelle in cui il sospetto intraoperatorio di infiltrazione non è confermato all'esame istologico. Affinchè si possa ottenere una radicalità chirurgica è necessario eseguire una chirurgia allargata, che preveda la resezione di strutture e organi adiacenti alla lesione primitiva, qualora tecnicamente possibile. Sebbene attuata correttamente, tale tecnica chirurgica potrebbe non essere sufficiente per ottenere l'eradicazione della malattia, a causa dell'elevata incidenza di metastasi linfonodali extraregionali, riscontrabili nel 10-20% dei casi, che abolirebbero l'intento curativo della resezione chirurgica.^{25 26} Alla luce di queste considerazioni, il presupposto per aumentare la resecabilità in termini di resezione R0 consisterebbe nell'esecuzione di un trattamento preoperatorio neoadiuvante al fine di ottenere un *downstaging* della lesione. Ma tale programma terapeutico presenta una qualità globale dell'evidenza bassa e una forza della raccomandazione positiva debole. Risulta infatti complicato e non automatico estrapolare i risultati della sottopopolazione T4b dagli studi randomizzati eseguiti a tal proposito, dal momento che in tali studi sono stati inclusi pazienti con tumori considerati resecabili e, in riferimento all'estensione della malattia, pazienti con tumori dallo stadio II allo stadio III senza però indicare la rappresentatività dei pazienti T4b, da ritenersi comunque verosimilmente bassa.^{27 28}

È opportuno ricordare che in paziente non operabile o con malattia non resecabile per la presenza di controindicazioni, è indicata una chemioterapia personalizzata.

1.6.2 Trattamento della malattia metastatica o recidiva

In caso di malattia estesamente diffusa a distanza, l'opzione terapeutica di riferimento è rappresentata dalla chemioterapia, così come per le forme di carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile. Infatti, l'efficacia clinica della chemioterapia è stata dimostrata dalla metanalisi di Wagner che ha valutato l'impatto della chemioterapia sulla sopravvivenza nei

confronti della sola terapia di supporto. Dai risultati, si evince che la chemioterapia è significativamente superiore alla sola terapia di supporto nell'incrementare OS (*Overall Survival*) di queste due categorie di pazienti: la mediana di sopravvivenza è risultata essere 4.3 mesi per il gruppo di paziente che aveva ricevuto soltanto trattamento di supporto, mentre raggiungeva gli 11 mesi nel gruppo di trattati con chemioterapia.²⁹ L'entità del vantaggio è tale da non giustificare la necessità di un campione più ampio di pazienti, nonostante gli studi a cui riferiva la metanalisi siano di piccole dimensioni. Anche in queste categorie di pazienti il prolungamento della sopravvivenza rimane quindi uno degli obiettivi del trattamento, sebbene affiancato dal miglioramento della qualità della vita e dalla palliazione dei sintomi. È importante segnalare, anche per le eventuali ripercussioni nella pratica clinica, che tale beneficio appare evidente quando il trattamento chemioterapico inizia a essere erogato al momento della diagnosi, a prescindere dalla sintomatologia, rispetto al caso in cui venga differito alla comparsa dei sintomi.³⁰

In presenza di malattia metastatica la diagnosi istologica dovrebbe includere la valutazione dell'espressione di HER-2 con immunoistochimica e, in caso di risultato dubbio, si dovrebbe procedere con la ricerca dell'amplificazione del gene tramite FISH. Infatti, la determinazione dello stato di HER-2 risulta fondamentale al fine di porre indicazione o meno al trattamento con farmaci biologici specifici contro tale target, quali Trastuzumab, come terapia di prima linea.

Il carcinoma gastrico metastatico o localmente operabile può essere così suddiviso in forme HER-2 negative, in cui all'immunoistochimica non risulta un'iperespressione di HER-2, e in forme HER-2 positive, che presentano un'iperespressione di HER-2 all'immunoistochimica o, quantomeno, un'amplificazione del gene rilevata tramite FISH.

In caso di carcinoma gastrico HER-2 negativo, è indicato in prima linea un trattamento polichemioterapico, dal momento che la metanalisi di Wagner ha dimostrato che i regimi di combinazione determinano un vantaggio significativo in quanto a OS rispetto all'utilizzo di un solo farmaco chemioterapico.²⁹ I regimi di polichemioterapia che possono essere utilizzati sono i seguenti:

- combinazione di platino derivati e 5-FU (5-Fluorouracile)

- combinazione di platino derivati, 5-FU e docetaxel, da riservare a pazienti selezionati. Infatti, tale tripletta apporta un beneficio significativo in termini di OS e di risposte obiettive rispetto alla doppietta cisplatino e 5-FU ³¹ e si è dimostrata superiore in quanto a attività e a riduzione del tasso di progressione se confrontata con altre triplette.³² Però, in riferimento agli effetti collaterali, bisogna sottolineare come in tutti gli studi eseguiti a tal proposito sia emersa una maggiore incidenza di tossicità ematologica, intesa come neutropenia e neutropenia febbrile, rispetto agli altri schemi chemioterapici.³³
- Combinazione di irinotecano e 5-FU, si configura come un'alternativa alla doppietta 5-FU e platino-derivati grazie al profilo di tossicità più favorevole e alla dimostrata non-inferiorità in termini di OS.^{34 35}

È comunque sempre possibile, seppur non preferibile, proporre una monoterapia con fluoropirimidine. Appare utile ricordare che rispetto ai singoli farmaci utilizzati, esiste la possibilità di sostituire cisplatino con oxaliplatino e 5-FU con capecitabina, dal momento che se ne è dimostrata la non-inferiorità in termini di OS.^{36 37}

Nei pazienti con carcinoma gastrico HER-2 positivo, invece, è indicato come terapia di prima linea il regime di combinazione basato su platinoderivati, fluoropirimidine e Trastuzumab. Infatti, è stato dimostrato che con l'aggiunta di Trastuzumab alla doppietta di chemioterapici classici si ottiene un miglioramento significativo di OS, di DFS (*Disease Free Survival*), del tempo di progressione e del tasso di risposte obiettive in confronto alla sola combinazione di platino e fluoropirimidine.³⁸ La mediana di sopravvivenza nel gruppo trattato con la doppietta di chemioterapici si attesta a 10 mesi, raggiunge i 13 mesi nel gruppo sottoposto a terapia di combinazione con aggiunta del Trastuzumab e nella sottopopolazione di pazienti con elevata espressione di HER-2 arriva a 16 mesi.

La terapia di seconda linea è da considerare nei pazienti con carcinoma gastrico metastatico o localmente avanzato nei quali si registra una progressione di malattia dopo una terapia di prima linea oppure in corso o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante. Infatti, la terapia di seconda linea, negli schemi farmacologici indicati oggi, si è dimostrata in grado di ridurre il rischio di morte del 18% se confrontata con la sola miglior terapia di supporto.³⁹ È necessario notare come tutti gli studi a riguardo siano stati eseguiti su pazienti selezionati che, al momento dell'arruolamento, non presentavano una funzionalità d'organo compromessa né comorbidità

severe, considerazione che porta a indicare la terapia di seconda linea in alternativa alla terapia di supporto solamente in pazienti con un buon *performance status*, identificato come punteggio 0-1 della scala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Come seconda linea terapeutica ci si può avvalere, tenendo comunque in considerazione i farmaci già utilizzati in prima linea, dei seguenti schemi chemioterapici:

- Combinazione di taxolo e Ramucirumab, che dovrebbe rappresentare la terapia di prima intenzione, in virtù dei risultati ottenuti in quanto a OS,⁴⁰ miglioramento della qualità di vita e di ritardo del tempo di deterioramento,⁴¹ mediana di sopravvivenza,⁴² se confrontati con l'impiego di paclitaxel in monoterapia.
- Combinazione di irinotecano e fluoropirimidine
- Monoterapia con taxolo o Ramucirumab

1.2 CARCINOMA GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA LOCALMENTE AVANZATI

Sebbene la chirurgia rappresenti la principale strategia terapeutica a intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea, bisogna tenere in considerazione la difficoltà nel raggiungere tale obiettivo a causa del tasso di recidive loco-regionali o a distanza, che rimane elevato ancora allo stato attuale e anche dopo interventi chirurgici radicali, e a causa del fatto che tali neoplasie sono, nella maggior parte dei casi, diagnosticate in uno stadio localmente avanzato se non addirittura metastatico, in cui non è più possibile ottenere la radicalità chirurgica, quantomeno se l'intervento chirurgico viene eseguito come terapia di prima intenzione. Si è quindi cercato, nel corso del tempo, di migliorare la prognosi dei pazienti che erano stati sottoposti a intervento chirurgico di resezione del carcinoma gastrico ottimizzando la terapia farmacologica, che può essere somministrata in varie tempistiche rispetto alla terapia chirurgica e che può avvalersi di diversi farmaci e schemi chemioterapici.

1.2.1 Trattamento chirurgico del carcinoma gastrico localmente avanzato

In caso di carcinoma gastrico localizzato o localmente avanzato ma ancora ritenuto operabile, la chirurgia (gastrectomia totale o subtotale) con associata linfadenectomia D2, comprendente almeno 15 linfonodi nella dissezione, rappresenta il *gold standard* terapeutico.³

Per quanto riguarda il tipo di intervento, consiste necessariamente in una gastrectomia, la quale può essere totale o subtotale. La gastrectomia subtotale distale viene considerata l'opzione chirurgica di scelta per le neoplasie dell'antro gastrico e del piloro⁴³ ed è indicata anche per le lesioni del terzo medio qualora il margine di resezione prossimale macroscopicamente libero da malattia sia almeno 3 cm in vivo per i tumori di tipo intestinale e 5 cm per i tumori di istotipo differente.⁴⁴ In tutti gli altri casi in cui la lesione non possa soddisfare le suddette caratteristiche, la gastrectomia totale si impone obbligatoriamente come intervento chirurgico di scelta.

In seguito all'intervento di gastrectomia la tecnica di ricostruzione di scelta dovrebbe essere rappresentata dalla ricostruzione gastro-digiunale su ansa "esclusa" alla Roux, in virtù del minor rischio di reflusso biliare e gastrite del moncone rispetto alla Billroth II, sebbene non siano state invece dimostrate differenze significative in quanto a ripresa dell'alimentazione, complicanze post-operatorie, esofagite da reflusso, recupero ponderale e qualità della vita. Tale tecnica di ricostruzione sarebbe ancor di più preferibile nei pazienti più giovani e nelle forme superficiali.^{45 46}

In seguito all'intervento di gastrectomia totale, la tecnica di ricostruzione più utilizzata per ripristinare la continuità digestiva prevede l'impiego della prima ansa digiunale "esclusa" secondo Roux, con il confezionamento di una anastomosi esofago digiunale.⁴⁷

In quanto alla dissezione linfonodale, la linfadenectomia D2 sarebbe da preferire alla dissezione D1 sia in quanto è stato dimostrato che è in grado di determinare una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata sia in quanto permette la resezione e quindi il campionamento di un numero adeguato di linfonodi loco-regionali così da ottimizzare la stadiazione dei pazienti.⁴⁸ A questo riguardo, però, i risultati dei numerosi studi condotti non hanno mostrato risultati univoci. Nei paesi dell'Estremo Oriente, sia studi osservazionali sia trial randomizzati sono concordi nel dimostrare che la dissezione D2 comporti risultati migliori rispetto alla linfadenectomia D1. Invece, nei paesi occidentali, vari studi non sono riusciti a

dimostrare alcun vantaggio della linfadenectomia D2 in termini di sopravvivenza iniziale rispetto alla linfadenectomia D1,^{49,50} sebbene in uno studio di questi si intraveda un certo beneficio clinico in termini di sopravvivenza specifica correlata alla malattia per il sottogruppo di pazienti con un tumore di stadio T2-4 N+ sottoposto a linfadenectomia D2.⁵¹ D'altra parte, nello studio in cui è stato condotto un follow up a lungo termine, di durata pari a 15 anni, è emerso che con l'esecuzione di una linfadenectomia D2 si ottiene una diminuzione delle recidive locoregionali e della mortalità correlata al carcinoma gastrico a cui si affianca, però, un aumento della morbidità e della mortalità post-operatoria, rispetto alla linfadenectomia D1. Di fronte a tali evidenze, nei paesi occidentali, la dissezione linfonodale D2 dovrebbe essere indicata in pazienti in buono stato di salute generale e in centri specializzati ad alto volume con un *team* chirurgico dedicato competente e dotati di adeguata assistenza postoperatoria.^{52 53}

1.2.3 Trattamento chirurgico del carcinoma della giunzione gastroesofagea localmente avanzato

Appare doveroso ricordare, in tale sezione, che non vi è ancora allo stato attuale un consenso univoco sull'inquadramento clinico-patologico degli adenocarcinomi che insorgono a livello della giunzione gastroesofagea. Alcuni autori considerano che i carcinomi della giunzione gastro esofagea debbano essere gestiti e trattati come tumori esofagei,⁵⁴ altri autori ritengono invece, che debbano essere ascritti tra le neoplasie gastriche, in virtù della loro somiglianza istologica in quanto entrambi adenocarcinomi,⁵⁵ altri infine classificano gli adenocarcinomi del cardias come un'entità clinica autonoma, in riferimento alla loro manifestazione clinica eterogenea e alla loro storia naturale.⁵⁶

Nel tentativo di identificare con più chiarezza tale entità clinica, nel 1987 è stata proposta una classificazione anatomo-topografica da Siewert e colleghi, i quali hanno contestualmente formulato una definizione di neoplasia del cardias: sotto questa denominazione sono da comprendere gli adenocarcinomi la cui parte centrale sia localizzata entro 5 cm prossimalmente o distalmente rispetto al cardias anatomico.⁵⁷ Al fine di ottenere i dati che consentono l'inquadramento della neoplasia in una delle categorie definite da tale stadiazione, è necessario combinare i risultati ottenuti da indagini strumentali radiologiche, esami endoscopici e dal

referto anatomico-patologico del pezzo operatorio. Secondo la classificazione di Siewert i tumori della giunzione gastro-esofagea possono essere suddivisi in tre differenti tipologie:

- Tipo I o adenocarcinoma dell'esofago distale, il cui centro della neoplasia si trova tra 1 e 5 cm prossimalmente al cardias
- Tipo II o carcinoma vero del cardias, in cui il centro della neoplasia è collocato tra 1 cm prossimalmente e 2 cm distalmente rispetto al cardias
- Tipo III o carcinoma gastrico sottocardiale, in cui il centro della neoplasia è situato tra 2 e 5 cm distalmente rispetto al cardias

La classificazione di Siewert risulta fondamentale per standardizzare la diagnosi e il trattamento delle neoplasie della giunzione gastroesofagea. Inoltre, secondo alcuni autori avrebbe un correlato prognostico più attendibile della stadiazione TNM⁵⁸ e in tal proposito è da annotare come nell'ottava edizione del TNM si sia presa in considerazione la classificazione di Siewert e si siano ascritte le neoplasie di tipo I e II nel capitolo dei tumori dell'esofago mentre le neoplasie di tipo III siano state annoverate tra le neoplasie gastriche.

La classificazione di Siewert risulta particolarmente utile in ambito terapeutico e, più specificatamente, chirurgico. Si considera di comune accordo che le neoplasie tipo III di Siewert debbano essere sottoposte al medesimo trattamento delle neoplasie gastriche.⁵⁹ Appare comunque utile sottolineare delle difformità nei tempi operatori e nella tecnica chirurgica rispetto agli interventi eseguiti per la resezione di un carcinoma gastrico propriamente detto. Per quanto riguarda la lesione primitiva, la resezione chirurgica, per essere definita radicale, dovrebbe comprendere un tratto di esofago di almeno 5 cm prossimalmente all'estensione macroscopica della lesione e l'esame istologico estemporaneo della trancia di resezione dovrebbe essere eseguito routinariamente. Nonostante sia ugualmente raccomandata la linfadenectomia D2, è necessario associare la rimozione dei linfonodi del mediastino superiore⁶⁰ mentre la linfadenectomia para-aortica assume allo stato attuale un ruolo controverso⁶¹ e recentemente si è ipotizzato un suo ruolo profilattico in casi selezionati.⁶²

Per le neoplasie di tipo II di Siewert invece non c'è accordo tra gli autori su quale sia la tecnica chirurgica di elezione, sebbene dall'analisi dei risultati degli studi condotti a tal proposito emerge che il trattamento raccomandato sia il medesimo delle neoplasie di tipo III di Siewert.⁵⁸

I tumori di tipo I di Siewert vengono compresi nella classificazione dei tumori dell'esofago e pertanto a essi è riservato lo stesso approccio chirurgico dei tumori distali dell'esofago, che consiste prevalentemente nell'esofagectomia per via transtoracica o con approccio addominale esclusivo associata a linfadenectomia mediastinica o, preferibilmente, a due campi, addominale e mediastinica.⁶³

1.2.4 Terapia adiuvante

Per quanto riguarda la terapia adiuvante, vari studi hanno indagato il ruolo della chemioterapia e della radioterapia, da sole o in associazione, nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di resezione per carcinoma gastrico, mostrando però risultati non univoci.

Nei paesi occidentali la maggior parte degli studi non ha dimostrato alcun vantaggio significativo per la chemioterapia in termini di OS e DFS rispetto alla sola chirurgia. Da due studi asiatici è invece emersa la superiorità della terapia adiuvante in confronto al solo intervento chirurgico. Nello studio condotto da Sasako et al. si è dimostrato che l'impiego di S-1, una fluoropirimidina orale, abbia condotto a un vantaggio del 10% in termini di OS a 5 anni rispetto alla sola chirurgia.⁶⁴ L'altro studio è il CLASSIC e ha fornito i dati tra i più consistenti a supporto del ruolo della terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma gastrico che hanno ricevuto un trattamento chirurgico. Infatti, da tale studio è emerso che il regime chemioterapico XELOX (capecitabina e oxaliplatino), basato sulla combinazione di capecitabina e oxaliplatino, sia in grado di apportare un miglioramento significativo di DFS di circa il 15% se confrontato con la chirurgia da sola, a dispetto però di un'incidenza relativamente elevata tossicità di grado 3 se non maggiore nel gruppo che aveva ricevuto la chemioterapia. Recentemente sono stati pubblicati anche i risultati ottenuti dal follow up di 5 anni, che confermano tale dato, appurando così il vantaggio della chemioterapia adiuvante.⁶⁵ Sulla base di tali risultati, nei paesi dell'Estremo Oriente la terapia adiuvante, sia con S-1 sia con il regime XELOX, è considerata l'opzione terapeutica fondamentale nei pazienti sottoposti a resezione per carcinoma gastrico di stadio II-III. Da annotare però che i pazienti arruolati nei suddetti studi orientali presentavano in maggior numero una neoplasia di stadio II, a sede distale e che erano stati sottoposti a una linfadenectomia D2. Nel tentativo di chiarire il ruolo della terapia adiuvante, il gruppo

GASTRIC ha eseguito una metanalisi, da cui risulta che la chemioterapia adiuvante ha apportato una riduzione relativa della mortalità a 5 anni pari al 18% e un aumento assoluto della sopravvivenza dal 49.5% al 53%.⁶⁶ In considerazione di tali evidenze, la chemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidine è indicata, allo stato attuale, in pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico in stadio II e III, sottoposti a trattamento chirurgico e linfadenectomia D2.

La gestione del paziente che riceve terapia adiuvante si configura però complicata nella pratica clinica, essendo gravata da alcune problematiche, quali l'omissione della terapia adiuvante, la bassa compliance a causa della frequente interruzione precoce del trattamento, l'elevata tossicità dei regimi chemioterapici di combinazione, nonché alcune questioni non del tutto risolte, quali il numero di cicli di chemioterapia, le tempistiche di inizio della chemioterapia e il suo beneficio clinico nel paziente anziano.

Tra queste problematiche, la più rilevante nella pratica clinica è rappresentata dall'interruzione della chemioterapia adiuvante, che rappresenta un fenomeno ben documentato e molto frequente: risulta infatti che meno dei due terzi dei pazienti a cui viene erogata la chemioterapia adiuvante riesca a portare a termine lo schema prefissato, in ragione del fatto che dopo una chirurgia estensiva D1 o D2 il ricovero è solitamente abbastanza lungo e la stessa chemioterapia adiuvante, somministrata per 6-12 mesi, impatta fortemente sullo stato generale del paziente. L'impatto sulla prognosi della dismissione del trattamento adiuvante in fase precoce, prima quasi unicamente ipotizzato, è stato indagato da uno studio che ha dimostrato come il rischio di recidiva e di morte nei pazienti sottoposti a chirurgia e a terapia adiuvante con S-1 sia significativamente inferiore nel gruppo che ha completato i cicli di monochemioterapia rispetto al gruppo che ha interrotto il trattamento.⁶⁷ È emerso inoltre che la dismissione della monoterapia adiuvante a base di S-1 è correlata a un sovradosaggio iniziale di tale farmaco, a una neoplasia di stadio I, a un valore di *clearance* della creatinina <66 mL/min e agli effetti collaterali, quali principalmente nausea e emesi.

L'omissione della terapia adiuvante (*ATom Adjuvant Therapy omission*) rappresenta un fenomeno raramente descritto, il cui impatto sulla prognosi dei pazienti è ancora sconosciuto. Recentemente Datta et al. Hanno sviluppato un modello di rischio di ATom, dove fattori predittivi indipendenti di ATom sono rappresentati da età avanzata, presenza di comorbidità, un performance status/stato di salute generale sotto/non adeguatamente assicurato se non niente

affatto assicurato, sede prossimale della neoplasia, stadio clinico T1-T2 e N0. I pazienti sono stati quindi suddivisi in categorie a basso, intermedio e alto rischio registrando, rispettivamente, un rischio sempre più elevato di ATom e un progressivo ritardo dell'inizio della terapia adiuvante. Inoltre, nei pazienti a rischio intermedio e a rischio alto è emerso un aumento della mortalità aggiustata per il rischio, se confrontati con pazienti a rischio basso.⁶⁸

In quanto alla chemioterapia di combinazione, essa presenta il vantaggio di aumentare l'indice terapeutico a costo però di un incremento della tossicità, elemento critico nella gestione dei pazienti in terapia adiuvante. Nel tentativo di ridurre gli effetti collaterali della chemioterapia adiuvante, si è proposto di testare schemi di chemioterapia in sequenza piuttosto che di combinazione. A tal proposito sono stati condotti due studi: il SAMIT trial e il trial ITACA. Il primo non è riuscito a dimostrare che, in confronto alla terapia standard di combinazione, la terapia in sequenza conduca a un miglioramento significativo di DFS, impiegando come terapia adiuvante sperimentale tre diversi schemi: paclitaxel seguito da tegafur e 5-FU, S-1 o paclitaxel seguito da tegafur e 5-FU, paclitaxel seguito da S-1.⁶⁹ Il secondo studio ha confrontato la terapia adiuvante standard a base di 5-FU e acido folinico con la terapia sequenziale composta da FOLFIRI (acido folinico, 5-FU, irinotecano) seguita da docetaxel e cisplatino, senza però osservare differenze in termini di DFS e di OS.⁷⁰

Recentemente si è cercato inoltre di puntualizzare alcune caratteristiche prima non chiare della terapia adiuvante. Riguardo al numero di cicli da erogare, è stato dimostrato che, in caso di monochimioterapia adiuvante con 5-FU, OS era significativamente aumentata nei pazienti che avevano ricevuto sei cicli o più rispetto al gruppo che aveva ricevuto quattro cicli, mentre non si è osservata alcun beneficio aggiuntivo in pazienti a cui erano stati somministrati otto cicli.⁷¹

Allo stato attuale, si considera che la terapia adiuvante non debba essere iniziata necessariamente entro 4 settimane dall'intervento chirurgico, sebbene sia consigliato iniziarla entro 8 settimane.⁷²

Il regime ottimale è rappresentato da 5-FU o capecitabina, sia in monoterapia che in terapia di combinazione, anche se non ci sono forti evidenze riguardo all'impiego di una doppietta di farmaci.

Il vantaggio della chemioterapia adiuvante è stato confermato anche nei pazienti anziani: si è dimostrata in grado di migliorare OS e la RFS (*Relapse Free Survival*) nei pazienti di età superiore ai 70 anni, se confrontata al solo follow up,⁷³ anche se occorre precisare che in un altro studio il beneficio in termini di sopravvivenza è limitato ai pazienti in stadio III, mentre non è stato evidenziato nei pazienti in stadio I o II.⁷⁴

Se la chemioterapia adiuvante oggi ha una validità riconosciuta nonostante le difficoltà attuative, è invece ancora oggetto di dibattito il ruolo del trattamento combinato chemio-radioterapico dopo intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico. Lo studio INT-116 ha dimostrato che la chemioterapia con 5-FU in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora OS in pazienti sottoposti ad una chirurgia non ottimale (linfadenectomia D0 e D1),⁷⁵ rispetto alla sola chirurgia, e il vantaggio si è confermato anche dopo 10 anni di follow up, a costo però di un'incidenza piuttosto elevata di tossicità, in particolare ematologiche e gastrointestinali, anche di grado elevato.⁷⁶ Lo studio ARTIST ha indagato invece il vantaggio della chemioradioterapia adiuvante combinata nei pazienti sottoposti a chirurgia ottimale (linfadenectomia D2), dimostrando che la terapia di associazione è in grado di ridurre il rischio di recidiva, se confrontata con la sola chemioterapia adiuvante basata su capecitabina/cisplatino, ma unicamente nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi, senza trovare conferma di tale dato negli altri sottogruppi.⁷⁷ Sono stati pubblicati recentemente anche i risultati del follow up, durato 7 anni, in cui si conferma che il vantaggio in termini di OS e DFS è osservato nel solo gruppo di paziente con linfonodi positivi.⁷⁸ Una metanalisi ha esaminato i risultati di questi e altri studi, segnalando che la chemioradioterapia adiuvante erogata dopo una linfadenectomia D2 conduce a una riduzione significativa del tasso di recidiva locoregionale e un miglioramento di DFS, se confrontata con la sola chemioterapia. Recentemente anche lo studio CRITCS ha negato alcun ulteriore vantaggio nell'aggiungere la radioterapia alla chemioterapia in fase postoperatoria nei pazienti sottoposti a linfadenectomia adeguata.⁷⁹ Sulla base di tali evidenze, la radiochemioterapia adiuvante è allo stato attuale indicata nei pazienti che sono gravati da un rischio elevato di insufficiente controllo locale della neoplasia, essendo stati sottoposti a chirurgia subottimale (resezioni R1 o R2, linfadenectomia inadeguata). Occorre ricordare che il limite primario di un approccio radiochemioterapico

consiste nella necessità di monitorare con attenzione i pazienti sottoposti tale trattamento, a causa dell'incidenza relativamente elevata di effetti collaterali, potenzialmente anche gravi.⁸⁰

È necessario segnalare che il ruolo della radioterapia, erogata sia in adiuvante che in neoadiuvante, nei pazienti con carcinoma della giunzione gastroesofagea non è ancora stato chiarito, dal momento che gli studi condotti a tal riguardo inseriscono i carcinomi della giunzione gastroesofagea, senza distinguerli ulteriormente, nel gruppo delle neoplasie gastriche o di quelle esofagee.

1.2.5 Terapia neoadiuvante e perioperatoria del carcinoma gastrico

L'ipotesi di sperimentare una terapia neoadiuvante o perioperatoria nel carcinoma gastrico deriva dall'osservazione dell'elevata percentuale di recidiva in seguito a chirurgia radicale a intento curativo e dalle suddette criticità che mostra la terapia adiuvante nella pratica clinica, tra le quali risalta la bassa compliance al trattamento. In particolare, è stata proposta la terapia perioperatoria, che consiste nella somministrazione di cicli di chemioterapia relativamente brevi prima dell'intervento chirurgico con ruolo neoadiuvante seguiti da una chemioterapia più propriamente definita adiuvante in seguito al trattamento chirurgico. Il ruolo della terapia perioperatoria è stato indagato soprattutto nei paesi occidentali e gli studi più rilevanti condotti a questo riguardo sono lo studio MAGIC, lo studio FNLCCACCORD07 e lo studio FLOT-4.

Lo studio MAGIC ha dimostrato che la chemioterapia perioperatoria, basata sullo schema ECF/ECX (epirubicina, cisplatino, 5-FU o capecitabina) ha determinato un vantaggio significativo in termini di OS stimata a 5 anni, se confrontata alla chirurgia da sola (rispettivamente 36% vs 23%). Da tale studio si sono confermati anche i benefici attesi della chemioterapia perioperatoria, sui quali si basa il razionale del suo impiego: si sono registrati, infatti, una *compliance* alla terapia di gran lunga più elevata nella fase preoperatoria rispetto alla fase postoperatoria, la possibilità di riduzione della massa tumorale, permettendo in tal modo di eseguire con maggior probabilità una resezione chirurgica radicale R0, e una migliore selezione dei pazienti in cui è più probabile ottenere la radicalità chirurgica.⁸¹

Nello studio FNLCCACCORD07 si è invece somministrato un altro schema chemioterapico perioperatorio, basato sulla combinazione di 5-FU e cisplatino, che si è dimostrato in grado di aumentare significativamente OS e DFS rispetto alla chirurgia da sola (OS rispettivamente 38% vs 24%). Da segnalare inoltre che, sebbene la percentuale di pazienti sottoposti a chirurgia sia stata molto simile nei due gruppi, si è osservata una differenza significativa in termini di resezioni chirurgiche radicali R0, a favore del gruppo che aveva ricevuto chemioterapia nel preoperatorio. È bene comunque tenere in considerazione che solamente il 50% dei pazienti a cui era stata somministrata la chemioterapia preoperatoria aveva ricevuto la chemioterapia adiuvante in seguito all'intervento chirurgico.²⁸

È stato però lo studio FLOT-4 che ha rivoluzionato l'approccio terapeutico del carcinoma gastrico. A differenza dei due studi precedentemente descritti, si tratta di uno studio randomizzato sia di fase II che di fase III e confronta uno schema di chemioterapia perioperatoria non con il solo intervento chirurgico, ma anche con un altro schema di chemioterapia perioperatoria. I due regimi di polichemioterapia confrontati sono lo schema ECF/ECX (epirubicina, cisplatino, 5-FU o capecitabina), già sperimentato nello studio MAGIC, e lo schema FLOT (5-FU, leucovorina, oxaliplatino, taxano), ideato dagli stessi autori e precedentemente testato in pazienti con carcinoma gastrico metastatico, dove si era dimostrato in grado di ottenere una regressione patologica completa fino al 17% in uno studio di fase II.⁸² Alla luce di tali evidenze, gli autori hanno proposto di utilizzare lo schema FLOT anche in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato e con modalità di somministrazione perioperatoria. Lo studio FLOT-4 di fase II ha dimostrato che una superiorità statisticamente significativa dello schema FLOT rispetto allo schema ECF/ECX in termini di regressione patologica completa della lesione neoplastica indagata (15% vs 6%).⁸³ Dati clinicamente più impattanti emergono dallo studio FLOT-4 di fase III, in cui sono stati arruolati pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea confermato istologicamente di stadio T2 o cN+ (c *clinical*) o entrambi e senza alcuna evidenza clinica di metastasi a distanza M0.⁸⁴ I pazienti sono stati poi suddivisi in due bracci di trattamento previa randomizzazione: per il primo braccio era prevista la somministrazione di chemioterapia perioperatoria con schema ECF/ECX, 3 cicli nella fase preoperatoria e 3 cicli nella fase posteoperatoria a cadenza di 3 settimane, il secondo braccio ha ricevuto invece lo schema FLOT, in 4 cicli preoperatori e 4

cicli post operatori ogni 2 settimane. Lo studio è riuscito a dimostrare l'*endpoint* primario, ovvero la superiorità del regime FLOT rispetto allo schema ECF/ECX, per il suo *outcome* primario, inizialmente stabilito come DFS (da intendersi come tempo trascorso dalla randomizzazione alla progressione di malattia, recidiva o decesso) poi sostituita da OS (che corrisponde al tempo trascorso dalla randomizzazione al decesso). Infatti, la sopravvivenza mediana nei pz trattati con schema FLOT è risultata di 50 mesi mentre nei pazienti che avevano ricevuto lo schema ECF/ECX si è attestata a 35 mesi, con una differenza di 15 mesi. È stata inoltre dimostrata una differenza statisticamente significativa (9%) a favore dello schema FLOT in tutte le stime di OS: a 2 anni (68% vs 59%), a 3 anni (57% vs 48%), a 5 anni (45% vs 36%). Anche in termini di DFS, si conferma il vantaggio dello schema FLOT rispetto al regime ECF/ECX (30 mesi vs 18 mesi). È bene segnalare come i risultati ottenuti nel gruppo a cui era stato assegnato lo schema ECF/ECX sono compatibili con i dati dello studio MAGIC. Nel braccio che aveva ricevuto lo schema FLOT si è registrato, a confronto del braccio trattato con ECF/ECX, un aumento dei pazienti effettivamente sottoposti a intervento chirurgico (94% vs 87%), degli interventi chirurgici radicali R0 (85% vs 78%), di riduzione della massa tumorale, valutata all'esame anatomopatologico del pezzo operatorio ypT1 (25% vs 15%) e ypN0 (49% vs 41%). Sono invece sovrapponibili i dati relativi alla morbidità e mortalità chirurgica (2% nello schema FLOT vs 3% nel regime ECF/ECX) e alle complicanze chirurgiche (51% vs 50%). Sono stati indagati anche gli effetti collaterali dei due schemi di chemioterapia perioperatoria. Nel gruppo di pazienti a cui è stato somministrato il regime FLOT si è osservato un aumento della tossicità ematologica, soprattutto neutropenia, anche di grado 3-4 (51% vs 39% dello schema ECF/ECX), di infezioni anche severe (18% vs 9%), di neuropatia periferica (di grado 3-4 7% vs 2%) e di diarrea (10% vs 4%). D'altra parte, lo schema ECF/ECX mostra un aumento di effetti collaterali quali nausea, vomito, stomatite e mucosite, anemia e tromboflebiti. Da segnalare che la maggiore tossicità dello schema FLOT potrebbe essere stata inficiata da due principali fattori confondenti da tenere in considerazione: i pazienti che ricevevano lo schema FLOT venivano valutati clinicamente ogni 2 settimane mentre i pazienti trattati con ECF/ECX ogni tre settimane e nel gruppo FLOT i pazienti che avevano iniziato e completato la terapia postoperatoria erano numericamente e percentualmente di più. Infatti, sebbene i dati relativi all'inizio e al completamento della chemioterapia preoperatoria siano sovrapponibili nei due bracci, riguardo alla chemioterapia postoperatoria sono emerse delle differenze significative

nella percentuale di pazienti che hanno iniziato (60% vs 52%) e che hanno terminato (46% vs 37%) i cicli di chemioterapia dopo l'intervento chirurgico, a vantaggio dello schema FLOT. Alla luce di tali evidenze, gli stessi autori proposero di raccomandare come nuovo standard terapeutico la chemioterapia perioperatoria con lo schema FLOT nei pazienti con carcinoma gastrico o carcinoma della giunzione gastroesofagea, incluso il tipo I di Siewert localmente avanzato.

Lo schema FLOT è quindi diventato in breve tempo un caposaldo della terapia del carcinoma gastrico localmente avanzato anche nella pratica clinica, aprendo al contempo nuovi quesiti. Infatti, è bene porsi la questione di quale sia l'impatto della tossicità della chemioterapia operatoria sul successivo trattamento chirurgico: infatti, seppur nei trial non appaia rilevante, nella pratica clinica ci sono pazienti che in caso di severa tossicità della chemioterapia perioperatoria non potranno essere più sottoposti all'intervento chirurgico, perdendo così una fondamentale possibilità terapeutica. Si è indagato anche il ruolo della fase adiuvante della terapia perioperatoria: mentre i benefici derivanti dalla parte preoperatoria sono stati stabiliti con ragionevole certezza, non è chiaro invece se completare la terapia adiuvante in tutti i cicli previsti sia correlata a un migliore risultato. Da uno studio è emerso che per i pazienti che hanno completato entrambe le fasi del trattamento (sia pre- sia post-operatoria) si è registrato un aumento della sopravvivenza rispetto a chi aveva ricevuto solamente la terapia neoadiuvante.⁸⁵ Essendo un dato ormai appurato che la chemioterapia neoadiuvante sia in grado di diminuire le dimensioni della massa neoplastica, si è indagato se il *downstaging* della lesione possa rappresentare un fattore prognostico nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per carcinoma gastrico. In uno studio si è dimostrato che i pazienti in cui si era documentato un *downstaging* della lesione dopo la terapia neoadiuvante presentavano un aumento della sopravvivenza.⁸⁶

Alla luce di tali evidenze e considerazioni, è opportuno affermare che la terapia neoadiuvante/perioperatoria rappresenta un'opzione terapeutica fondamentale nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato candidati a un intervento chirurgico radicale, prestando comunque attenzione a selezionare i pazienti che potrebbero trarre i maggiori benefici da tale approccio terapeutico.⁸⁰

1.2.6 Terapia neoadiuvante e perioperatoria del carcinoma della giunzione gastroesofagea

Come già precedentemente evidenziato, le neoplasie della giunzione gastroesofagea sono difficilmente inquadrabili da un punto di vista clinico-patologico e, nonostante la classificazione di Siewert abbia tentato di standardizzare questa categoria, ancora oggi numerosi studi non ne tengono in considerazione le diverse tipologie o non ne distinguono la natura rispetto ai carcinomi gastrici o esofagei. Da qui deriva una oggettiva difficoltà nell'extrapolare i risultati relativi alle neoplasie della giunzione gastroesofagea, nei confronti delle quali rimangono ampi quesiti tuttora, almeno parzialmente, aperti.

In aggiunta a quanto precedentemente esposto riguardo la terapia perioperatoria, occorre segnalare che gli stessi autori dello studio FLOT4, sebbene proponessero lo schema preoperatorio FLOT come lo standard terapeutico in tutti i tipi di neoplasie della giunzione gastroesofagea, affermavano al contempo di non poter indicare se fosse preferibile trattare tali neoplasie con la chemioterapia perioperatoria FLOT o con chemioradioterapia neoadiuvante.⁸⁴ È stato inoltre dimostrato che il verificarsi di effetti collaterali severi del trattamento neoadiuvante è associato a una riduzione della mediana di sopravvivenza e a una maggiore mortalità postoperatoria senza essere accompagnato da un aumento delle resezioni chirurgiche radicali, configurandosi così come un fattore prognostico negativo indipendente.⁸⁷

Riguardo l'approccio combinato radiochemioterapico neoadiuvante, due studi hanno cercato di definirne il ruolo: lo studio POET e lo studio CROSS. Nello studio POET i pazienti venivano randomizzati in due bracci: uno sottoposto a trattamento neoadiuvante di combinazione con radioterapia e chemioterapia, basata su 5-FU e acido folinico, mentre all'altro braccio veniva somministrata solamente chemioterapia adiuvante, con lo stesso schema. Nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento adiuvante radiochemioterapico, si è registrato un aumento in termini di risposte patologiche complete e di negatività linfonodale e si è osservata una tendenza all'aumento della sopravvivenza, a costo però di un'aumentata mortalità postoperatoria, che rappresenta il limite principale di tale trattamento.⁸⁸ Lo studio CROSS ha invece confrontato il trattamento perioperatorio chemioradioterapico, utilizzando lo schema di farmaci carboplatino e paclitaxel con la chirurgia da sola. Con tale approccio si è ottenuto, rispetto al solo intervento

chirurgico, un aumento di OS, a costo però di un'aumentata tossicità a livello ematologico e gastrointestinale. È da segnalare che tra i pazienti arruolati, la maggior parte (72%) presentava un carcinoma dell'esofago e solo i restanti casi (24%) un carcinoma della giunzione gastroesofagea, rendendo così inopportuno applicare questi risultati ai pazienti con carcinoma gastrico.⁸⁹

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con carcinoma della giunzione gastroesofagea è supportato da diversi studi clinici randomizzati e da alcune metanalisi che dimostrano, nell'adenocarcinoma operabile, un beneficio assoluto di circa il 7% in termini di sopravvivenza a 2 anni e una riduzione del rischio relativo pari al 10%. In uno studio è emerso che la sopravvivenza a 2 anni era significativamente aumentata nel braccio di pazienti che prima della chirurgia avevano ricevuto due cicli di chemioterapia neoadiuvante basata su cisplatino e 5-FU a confronto del braccio di trattamento sottoposto direttamente a intervento chirurgico.⁹⁰ Tale vantaggio della chemioterapia adiuvante è stato confermato anche nel follow up a 6 anni, in termini sia di OS sia di DFS.⁹¹

1.2.7 Fattori prognostici

È opportuno ricordare come presupposto che, nonostante la resezione chirurgica associata a una linfadenectomia D2 rimanga il *gold standard* terapeutico del carcinoma gastrico, il 40-60% dei pazienti va comunque incontro a recidiva di malattia e, di solito, questo avviene entro i primi 2 anni dall'intervento chirurgico.⁸⁰ Da tali evidenze, risulta utile indagare se e quali parametri clinico-patologici possano essere di aiuto nello stimare il rischio di recidiva.

In ambito clinico, i fattori classicamente correlati alla prognosi del paziente sottoposto a intervento curativo per carcinoma gastrico e confermati in vari lavori sono la radicalità della resezione chirurgica R0,^{92 93} le dimensioni⁹⁴ e la localizzazione⁹⁵ della neoplasia (ricordando a tal proposito che i carcinomi gastrici prossimali sono associati a una prognosi peggiore), il tipo istologico secondo la classificazione di Lauren (l'istotipo intestinale presenta una prognosi migliore rispetto all'istotipo diffuso).⁹⁶ Riguardo al ruolo dell'età del paziente non vi è concordanza tra gli studi: per alcuni non sarebbe un fattore prognostico dipendente in quanto

deve essere aggiustata per lo stadio di malattia, mentre per altri sì.⁹⁷ Un parametro emergente è rappresentato dall'indice nutrizionale prognostico (PNI *Prognostic Nutritional Index*) che valuta il rapporto tra la concentrazione sierica di albumina e la conta dei linfociti su prelievo di sangue periferico. È stato inizialmente proposto per valutare lo stato nutrizionale perioperatorio e il rischio chirurgico del pz⁹⁸ ma forse sarebbe correlato a un maggior rischio di complicanze postoperatorie.⁹⁹ È da segnalare come un valore basso di PNI è stato riscontrato in pazienti con una malattia in fase avanzata, caratterizzata ad esempio da una maggiore profondità di invasione o da un aumentato numero di metastasi linfonodali, sebbene rimanga ancora da chiarire il valore del *cut-off* ottimale di PNI.

Tra i criteri che emergono dall'esame anatomopatologico, il più importante di tutti è rappresentato dallo stadio TNM. Nello specifico, i pazienti con una neoplasia T4 presentano una prognosi infausta e un'aumentata mortalità/morbilità postoperatoria. È ormai consolidato che la prognosi è migliore nei pazienti sottoposti a linfadenectomia D2 rispetto alla dissezione D1, come precedentemente esposto, e che il numero minimo di linfonodi per considerare attendibile la stadiazione dello status linfonodale sia 15. A tal riguardo, è stato puntualizzato che il beneficio in termini di sopravvivenza di una linfadenectomia estensiva aumenta progressivamente all'aumentare dello stadio T. Però, suddividendo i pazienti con carcinoma gastrico di stadio T2-T4 in due categorie, N0 e N+, emergono dei dubbi riguardo al ruolo prognostico dell'attuale *cut-off* fissato a 15 linfonodi. Infatti, nei pazienti N0 la percentuale di recidiva locoregionale era più elevata nei pazienti con meno di 25 linfonodi esaminati e nel gruppo N+ la prognosi a lungo termine è migliore nei pazienti con più di, *idem*, 25 linfonodi esaminati. Si configura come un fattore prognostico anche il rapporto linfonodale LNR (*Lymph Node Ratio*) sebbene non ci sia chiarezza sul valore di 0.25 del *cut-off* per identificare i pazienti con prognosi peggiore.¹⁰⁰ Ancora più quesiti rimangono aperti riguardo al significato prognostico delle micrometastasi linfonodali, che è stato indagato recentemente.¹⁰¹ Secondo UICC/AJCC se il numero di macrometastasi linfonodali risulta minore di 15, l'evidenza anche di una sola micrometastasi potrebbe modificare la stadiazione linfonodale. Secondo tale affermazione, sembrerebbe che le micrometastasi potrebbero avere un valore prognostico pari alle macrometastasi e tale evidenza spiegherebbe perché ci siano pazienti N0 che vanno comunque incontro a recidiva. Infine, l'invasione perineurale è un fattore prognostico

emergente soprattutto nell'istotipo intestinale secondo Lauren¹⁰² mentre non è stato definito se il rapporto tumore/stroma possa avere un ruolo prognostico.¹⁰³

Il valore sierico dei marcatori tumorali è ampiamente impiegato per la diagnosi precoce e per il follow up del carcinoma gastrico, nonché per valutare l'efficacia della terapia. Accanto a questi ambiti classici di utilizzo, è emerso che i marcatori tumorali possano correlare con altre caratteristiche della neoplasia in questione. Nello specifico, la positività di CEA (*Carcino-Embryonic Antigen*), Ca19.9 (*Carbohydrate antigen 19.9*) , Ca72.4 (*Carbohydrate antigen 72.4*) correla con lo stadio TNM e avrebbe un valore prognostico.¹⁰⁴ Il riscontro di elevati livelli preoperatori di CEA e Ca19.9 correla con l'istotipo e la stadiazione TNM mentre solo livelli elevati preoperatori di Ca72.4 e Ca 24.2 (*Carbohydrate antigen 24.2*) assumerebbero un valore prognostico e sarebbero indici precoci di recidiva e metastasi, oltre a correlare con i due suddetti parametri.¹⁰⁵ A rendere difficile l'interpretazione di tali risultati, vi è il fatto che i marcatori tumorali sono descritti in poche pubblicazioni e che il loro valore è riportato in un numero ancora più esiguo di studi.¹⁰⁶ Alla luce di queste considerazioni, i marcatori tumorali avrebbero un forte valore prognostico negativo limitatamente ai pazienti che presentano un valore elevato di tali marcatori, suggerendo che rappresentino segni precoci di ricomparsa della malattia, in particolare a livello peritoneale e epatico.⁸⁰

Recentemente si è indagato con sempre più interesse il ruolo dell'infiammazione in ambito oncologico, e a questo riguardo il rapporto neutrofili/linfociti (NLR *Neutrophil to Lymphocyte Ratio*) su sangue periferico rappresenta un marcatore di risposta sistemica. In relazione al carcinoma gastrico, ne è stato studiato il significato prognostico, considerando anche la sua correlazione con la perdita dell'espressione degli enzimi del *mismatch repair*.¹⁰⁷ Il suo aumento correla con una diminuzione di OS e, se tale valore è intercettato in fase preoperatoria, con la progressione di malattia e con una prognosi infausta dopo la resezione chirurgica.¹⁰⁸ Non è ancora stato stabilito però un *cut-off* ottimale.

Lo stato di HER-2 è un'informazione che deve essere richiesta e fornita dal referto anatomopatologico, obbligatoriamente in caso di carcinoma gastrico non operabile o metastatico per poter porre indicazione alla terapia con farmaci biologici che ne antagonizzano l'attività, quale Trastuzumab. La positività di HER2, che deve essere valutata con le metodiche precedentemente accennate, è stata indagata anche in termini di un suo eventuale significato

prognostico. In tutti i lavori è risultato che la positività per HER-2 assume un valore prognostico negativo^{109 110} con l'eccezione di una metanalisi, in cui il suo ruolo è stato giudicato ininfluenza.¹¹¹ Analizzando i risultati di numerosi lavori, sembrerebbe che HER-2 sia un fattore prognostico ma non indipendente¹¹² e che la positività di HER-2 non influenzi OS a prescindere dal trattamento erogato.¹¹³ Si potrebbe ipotizzare che l'iperespressione di HER-2 avvenga nelle fasi precoci del processo di cancerogenesi del tumore dello stomaco e che lo stato di HER-2 potrebbe non influire sulla prognosi dei pazienti con carcinoma gastrico in stadio precoce sottoposti a intervento chirurgico.⁸⁰

Un fattore emergente è rappresentato dalla molecola nota con il nome di E-Caderina, il cui ruolo non è stato ancora chiarito e per il quale sono quindi necessari altri studi. Dai dati disponibili allo stato attuale emerge una correlazione tra bassa espressione di E-caderina e prognosi infausta in termini di OS, configurandola come un fattore prognostico indipendente.¹¹⁴ È stato osservato che, nell'ambito del carcinoma gastrico sporadico, i pazienti con alterazioni del gene CDH1 (*Cadherin 1*), che codifica infatti per E-caderina, abbiano una prognosi peggiore rispetto a chi possiede alterazioni epigenetiche e a chi non presenta alterazioni né a livello genetico né a livello epigenetico che vadano ad alterare l'espressione di tale molecola,¹¹⁵ sebbene pazienti con alterazioni epigenetiche mostrino più frequentemente un istotipo diffuso e metastasi linfonodali. L'espressione anomala di E-caderina correla inoltre con una malattia in stadio avanzato e a scarsa prognosi¹¹⁶ mentre la perdita della normale espressione di tale molecola in seguito a chirurgia radicale si associa a micrometastasi ematiche periferiche e a prognosi scarsa.¹¹⁷

Riguardo al VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) è emerso che una sua iperespressione a livello serico e tissutale possa costituire un fattore prognostico negativo e un *marker* di recidiva, sebbene non possano essere annunciate conclusioni definitive a riguardo.¹¹⁸

L'instabilità microsatellitare (MSI *MicroSatellite Instability*), causata da una mutazione dei geni responsabili della riparazione del DNA, può essere considerata un fattore prognostico sebbene il suo ruolo non sia stato definitivamente chiarito. Il riscontro di una instabilità microsatellitare di grado elevato (*high*, MSI-H) si associa a carcinomi gastrici a sede antrale, di istotipo intestinale, con un pattern di crescita espansivo.¹¹⁹ I pazienti con MSI-H, se confrontati con pazienti con MSI-L (*low*, di grado basso) o senza MSI, mostrano una prognosi migliore se

sono stati sottoposti unicamente a resezione chirurgica radicale, la prognosi invece diventa sovrapponibile qualora ricevano anche chemioterapia.¹²⁰

1.2.8 Follow up

Vari lavori hanno cercato di fare più chiarezza riguardo l'opportunità di condurre una sorveglianza intensiva nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico radicale per carcinoma gastrico al fine di migliorarne la sopravvivenza.

Un'analisi ha arruolato 1172 pazienti, di questi 561 (48%) sono andati incontro a recidiva. La disponibilità di informazioni esaustive riguardo a 382 di essi ha permesso di ottenere i seguenti dati: i pazienti sintomatici presentavano un tempo di recidiva non significativamente maggiore (12.4 vs 10.8 mesi) a confronto dei pazienti asintomatici, identificati con un follow-up strutturato, sebbene in questi ultimi la sopravvivenza cancro-specifica è risultata più lunga.¹²¹ Inoltre, da uno studio retrospettivo è emerso che la recidiva assumeva caratteristiche diverse nei pazienti sintomatici rispetto ai pazienti asintomatici.¹²² Sembrerebbe esistere poi una differenza nella localizzazione della recidiva a seconda del tipo istologico secondo Lauren: pazienti con carcinoma di tipo intestinale presentano come sede elettiva di metastasi il fegato, mentre la ripresa peritoneale è più frequente nei pazienti con carcinoma di tipo diffuso.

In quanto l'opportunità di eseguire un follow up, gli esperti internazionali riuniti in un *Consensus Meeting* nel 2013 hanno concluso che non c'è nessuna evidenza che condurre una sorveglianza intensiva, dopo intervento chirurgico radicale R0 ed eventuale terapia adiuvante, porti ad un aumento della sopravvivenza. Nonostante ciò, gli stessi esperti ritengono di consigliare comunque un programma standardizzato di follow-up, al fine di poter eventualmente indirizzare il paziente a terapie efficaci, fornire un supporto dietetico-nutrizionale adeguato e limitare la preoccupazione del paziente nei confronti della sua malattia, soprattutto tenendo in considerazione la frequente aggressività della malattia.^{123 124}

Riguardo alle metodiche con cui condurre tale sorveglianza, le attuali linee guida indicano di svolgere i seguenti esami:³

- Esame clinico, inclusa la misurazione del peso corporeo, ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni
- Esami ematochimici con dosaggio della vitamina D ¹²⁵ e vitamina B12 ¹²⁶ e marcatori tumorali (CEA e Ca19.9) ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 5 anni. A proposito dei marcatori tumorali gli esperti ritengono che un aumento dei loro valori sierici possa anticipare di qualche mese l'insorgenza dei sintomi, non portando però a un miglioramento della sopravvivenza globale a causa della bassa percentuale di casi in cui questo avviene.¹⁰⁶
- TC torace addome solo in caso di sospetto clinico di recidiva, poiché non ci sono evidenze a supporto del fatto che eseguire indagini radiologiche anche in pazienti asintomatici impatti in maniera significativa sulla sopravvivenza. L'esame di scelta consiste nella TC torace addome (o nella PET) dal momento che, rispetto all'ecografia, è in grado di identificare più frequentemente le recidive a livello addominale (90% vs 70%) e permette di studiare il torace, altrimenti non esplorabile.¹²⁷
- EGDS entro 2 anni nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale o a resezioni microscopicamente non radicale R1, quindi ogni 3-5 anni. Quest'ultima raccomandazione è valida per tutti gli altri pazienti. Infatti, è opportuno che i pazienti che abbiano subito un intervento di gastrectomia subtotale vengano sottoposti a controlli endoscopici con una maggiore assiduità perché presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare una nuova neoplasia a carico dello stomaco residuo, facilmente identificabile anche in fase precoce con l'EGDS, e non tanto per la possibilità di recidiva a livello del moncone gastrico, che avviene più raramente (<10%). I pazienti sottoposti a gastrectomia R1 sono suscettibili alle stesse raccomandazioni, a prescindere che abbiano ricevuto a meno un trattamento chemioterapico.¹²⁸
- La valutazione dello stato nutrizionale potrebbe risultare utile per quanto riguarda la gestione di complicanze, quali anemia, sarcopenia, *dumping syndrome*.

Qualsiasi altra indagine che non rientri nelle procedure sopra elencate, raggiunge un livello sufficiente di raccomandazione solamente in presenza di indicazioni cliniche. Il follow up specialistico dovrebbe essere interrotto dopo i 5 anni.

Obiettivi dello studio

La maggior parte delle linee guida inerenti al carcinoma gastrico non metastatico, in particolare nei paesi occidentali, indicano che la chemioterapia perioperatoria con lo schema FLOT debba essere considerata il *gold standard* terapeutico. Sebbene da una parte sia stato dimostrato che il regime FLOT sia più efficace rispetto allo schema ECX/ECF,⁸⁴ non vi sono però allo stato attuale dati riguardo all'eventualità che la prognosi di tali pazienti possa essere modificata da alcuni fattori clinici di stratificazione. Tra questi ultimi rientrano dei fattori che, appunto, potrebbero essere di impatto clinico sul decorso dei pazienti trattati con chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT, quali l'appartenenza della neoplasia a differenti tipi istologici, il verificarsi di sanguinamenti gastrici improvvisi, la presenza di anemia prima dell'inizio del trattamento, e un'anamnesi positiva per una cospicua perdita di peso, se non uno stato di cachessia, prima dell'inizio della terapia.

È stato quindi condotto uno studio retrospettivo con l'obiettivo di identificare se tali fattori possano ridurre l'efficacia della terapia perioperatoria con lo schema FLOT.

Capitolo 2

PAZIENTI E METODI

I pazienti eleggibili per l'arruolamento nello studio sono pazienti con diagnosi di carcinoma gastrico di stadio cT3 (o comunque più avanzato, cT4) e/o cN+, candidabile all'intervento chirurgico, che hanno ricevuto chemioterapia perioperatoria con lo schema FLOT presso i Centri arruolanti (Clinica Oncologica dell'A.O.U. Ospedali Riuniti di Ancona – Università Politecnica delle Marche, SOD di Oncologia dell'A.O.R.M.N. Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, SOD di Oncologia dell'Ospedale “Murri” di Fermo Area Vasta 4) nel periodo compreso da settembre 2017 a marzo 2020.

È stata condotta un'analisi multicentrica retrospettiva atta a stimare la sopravvivenza libera da recidiva di malattia (indicata come RFS, *Relapse Free Survival*) in tali pazienti arruolati nello studio.

La sopravvivenza libera da recidive di malattia, RFS, è stata calcolata con il metodo Kaplan-Meier e sono state assunte le variabili di stratificazione seguenti: istologia tumorale (tipo intestinale versus tipo diffuso, secondo la classificazione di Lauren), sanguinamenti gastrici difficili da gestire occorsi prima dell'inizio del trattamento, presenza di anemia (ponendo come *cut-off* i livelli sierici di emoglobina $< \text{ o } > 11 \text{ g/dL}$) prima dell'inizio della terapia, anamnesi positiva per calo ponderale (definendo come valore soglia una perdita $< \text{ o } > 10\%$ del peso corporeo) prima dell'inizio del trattamento.

La sopravvivenza libera da recidiva di malattia è stata calcolata con il metodo Kaplan-Meier partendo dal primo giorno della somministrazione della chemioterapia con lo schema FLOT fino o al primo segno clinico e/o radiologico di recidiva di malattia, o alla perdita del paziente nel corso delle visite mediche al follow-up o al suo decesso (indipendentemente da quale sia stato tra questi l'evento sopraggiunto per primo).

Successivamente i pazienti arruolati nello studio sono stati stratificati in base a ognuna delle variabili di stratificazione precedentemente enunciate e per sapere se esistono delle differenze nel tempo in cui si verifica l'evento di recidiva di malattia o un evento simile (quale la perdita

dei pazienti al follow up o il loro decesso), si è utilizzato il test di Log-Rank così da comparare le curve di sopravvivenza libera da recidiva di malattia dei due diversi gruppi stratificati in relazione alla variabile di stratificazione esaminata. Si pone così il tentativo di stabilire l'associazione statistica tra tali due variabili, ossia la variabile dipendente o risultato, che corrisponde a RFS, e la variabile prognostica o indipendente, rappresentata dalla variabile di stratificazione esaminata. È stata poi condotta un'analisi multivariata, eseguita con la regressione di Cox, dal momento che la variabile dipendente, il fattore principale per scegliere il tipo di analisi multivariata da eseguire, era rappresentata dalla sopravvivenza, intesa come RFS.

Tutte le analisi sono state condotte ponendo il livello di significatività statistica come valore di p di 0.05.

Le analisi presentate nello studio fanno riferimento all'analisi ad interim con *database lock* del marzo 2020, lo studio tuttavia è attualmente in corso e in fase di reclutamento dei pazienti.

Capitolo 3

RISULTATI

Sono stati arruolati nello studio 28 pazienti, che rispondevano ai criteri riportati in precedenza, e le loro caratteristiche cliniche e anamnestiche sono elencate nella tabella 1.

Dei 28 pazienti arruolati 15 erano maschi e 13 erano donne.

L'età media dei pazienti alla diagnosi è risultata essere pari a 62,39 anni, l'età mediana uguale a 64,5 anni (range 41 - 78 anni).

Relativamente alla localizzazione della neoplasia gastrica primitiva, dei 28 pazienti arruolati 7 (25%) presentavano una neoplasia a sede cardiale, in 6 pazienti (21.4%) la sede del tumore era rappresentata dal corpo gastrico e in 5 (17.59%) dall'angulus, mentre nei rimanenti 10 (35.7%) il tumore primitivo era localizzato nella regione antro-pilorica.

Riguardo al coinvolgimento neoplastico parietale, indicato come stadio T, al momento della diagnosi di malattia, 14 pazienti (50%) dei 28 esaminati presentavano una neoplasia di stadio T4, in 12 (42.9%) di essi il tumore è stato classificato di stadio T3 e nei restanti 2 (7.1%) la malattia si trovava in stadio T2.

Dei 28 pazienti in studio 22 presentavano un interessamento linfonodale positivo a livello clinico-strumentale (78%), in 5 (17.9%) di essi invece i linfonodi locoregionali sono risultati negativi per coinvolgimento neoplastico mentre per 1 paziente (3.6%) non erano disponibili dati a riguardo.

Relativamente all'istotipo secondo la classificazione di Lauren, dei 28 pazienti esaminati 15 pazienti (53.6%) presentavano un istotipo diffuso – a cellule ad anello con castone, per 11 (39.9%) di questi il referto anatomopatologico aveva individuato la presenza di istotipo intestinale mentre nell'esame istologico dei restanti 2 pazienti (7.1%) la neoplasia era stata indicata di istologia mista.

Tra i 28 pazienti in studio, per 7 (25%) di essi erano soddisfatti i criteri per la diagnosi di anemia prima dell'inizio del trattamento mentre per 20 (71.4%) di essi i valori di emoglobina

rientravano nel range della norma. Per 1 paziente (3.6%) non erano disponibili dati riguardo ai livelli sierici di emoglobina e quindi non è stato possibile accertare o meno l'eventuale presenza di uno stato anemico.

Otto pazienti (28.6%) su 28 arruolati avevano riportato episodi di ematemesi e/o melena mentre gli altri 20 (71.4%) non avevano riferito alcun episodio di emorragia gastrica.

Sei pazienti (21.4%) dei 28 in studio avevano riferito un cospicuo calo ponderale nei due mesi precedenti la diagnosi e, al contrario, 22 di essi (78%) non avevano riportato all'anamnesi una tale variazione del proprio peso corporeo.

Dei 28 pazienti arruolati, 8 (28.6%) avevano riferito disfagia assoluta, ossia ai solidi e ai liquidi, mentre i restanti 20 (71.4%) non presentavano tale quadro clinico.

Il performance status dei pazienti al momento della diagnosi è stato valutato secondo il sistema ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*): 24 pazienti (85.7%) su 28 esaminati presentavano ECOG pari a 0, mentre per i restanti 4 (14.3%) era stato registrato ECOG pari a 1.

Calcolando il rapporto neutrofili/linfociti e ponendo come *cut-off* un valore pari a 3, si è osservato che 10 pazienti (35.7%) su 28 in studio presentavano un NLR (*Neutrophil to Lymphocyte Ratio*) superiore a 3, il valore di NLR registrato era invece inferiore a 3 per 17 pazienti (60.7%), mentre per 1 paziente (3.6%) non si avevano dati a disposizione a riguardo.

Al momento dell'analisi dei dati, tra i 28 pazienti in studio, 8 (28.6%) avevano presentato recidiva di malattia o una sua progressione extra gastrica, mentre nei rimanenti 20 (71.4%) non era stata documentata alcuna ripresa della neoplasia.

I pazienti deceduti e quelli ancora in vita erano rispettivamente 4 (14.3%) e 24 (85.7%) sui 28 esaminati.

Genere	
Maschio	15 (53.57%)
Femmina	13 (46,43%)

Età	
Media	62,39
Mediana	64,5
Range	41 – 78
Sede della neoplasia gastrica primitiva	
Cardias	7 (25%)
Corpo gastrico	6 (21.4%)
Angulus	5 (17.9%)
Antro-piloro	10 (35.7 %)
Stadio clinico cT alla diagnosi	
cT4	14 (50%)
cT3	12 (42.9%)
cT2	2 (7.1%)
Status linfonodale cN alla diagnosi	
cN+	22 (78%)
cN0	5 (17.9%)
cNx	1 (3.6%)
Sottotipo istologico secondo Lauren	
Di tipo diffuso – a cellule ad anello con castone	15 (53.6%)
Di tipo intestinale	11 (39.3%)
A istologia mista	2 (7.1%)
Presenza di anemia prima dell'inizio del trattamento (identificata come valore di emoglobina < 11g/dL)	
Si	7 (25%)
No	20 (71.4 %)
Pz per cui il dato non è disponibile	1 (3.6%)
Emorragia gastrica (da intendersi come presenza di ematemesi e/o melena) prima dell'inizio della terapia	
Si	8 (28.6%)

No	20 (71.4%)
Calo ponderale (>10% negli ultimi due mesi precedenti la diagnosi)	
Si	6 (21.4%)
No	22 (78%)
Presenza di disfagia assoluta prima dell'inizio della terapia	
Si	8 (28.6%)
No	20 (71.4%)
Performance status del paziente alla diagnosi (valutato secondo il sistema ECOG)	
ECOG 0	24 (85.7%)
ECOG 1	4 (14.3%)
Rapporto neutrofili/linfociti superiore a 3	
Si	10 (35.7%)
No	17 (60.7%)
Pazienti per cui il dato non è disponibile	1 (3.6%)
Pazienti che hanno presentato recidiva di malattia	
Si	8 (28.6%)
No	20 (71.4%)
Pazienti deceduti	
Si	4 (14.3%)
No	24 (85.7%)

Tabella 1- caratteristiche cliniche e anamnestiche dei pazienti arruolati nello studio

La mediana del tempo di follow up dei pazienti è risultata essere pari a 22 mesi (95%IC:6.59-28.33) e durante questo periodo di tempo, 8 pazienti su 29 (29%) hanno presentato una recidiva di malattia, valutata clinicamente e/o con tecniche di imaging. Analizzando il tempo che è stato necessario per andare incontro a tale evento, è stata stimata la sopravvivenza libera da recidiva di malattia, espressa come RFS, secondo il metodo di Kaplan-Meier. La curva di sopravvivenza di Kaplan Meier ottenuta presenta una mediana pari a 16.098 mesi ed è rappresentata nella figura 1 (HR:1.90, 95%CI:0.37-9.76, p=0.43).

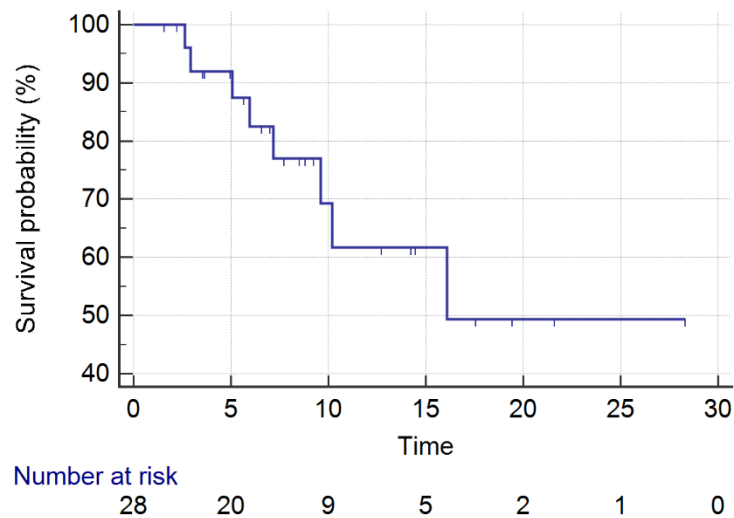


Figura 1 - curva di sopravvivenza di Kaplan Meier dei pazienti. RFS dei pazienti in studio

Riguardo alla diffusione della malattia al momento della diagnosi, valutata secondo la stadiazione TNM, è risultato che in 14 pazienti su 28 (50%) il coinvolgimento parietale neoplastico era stato classificato come stadio T4 e 22 pazienti su 28 (78%) presentavano un interessamento linfonodale positivo, indicato con lo stadio pN+.

Come emerge dall'analisi, l'appartenenza allo stadio T4 prima del trattamento non è stata associata a una differenza statisticamente significativa in quanto a RFS: la mediana della sopravvivenza libera da malattia dei pazienti in stadio T4 è stata di 10.197 mesi mentre RFS dei pazienti con neoplasia non classificata stadio T4 non è stata ancora raggiunta, Hazard Ratio, HR, uguale a 4.19, Intervallo di Confidenza CI al 95%, 95% CI, compreso tra 0.99 e 17.58 ($p=0.05$) (figura 2).

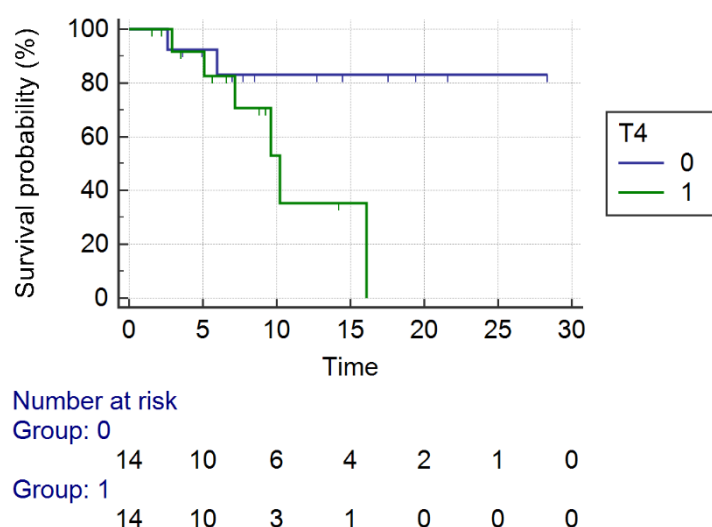


Figura 2- stime di Kaplan Meier e Log-Rank test per RFS in base allo stadio T della neoplasia, T4 vs non T4

La mediana della sopravvivenza libera da malattia per i pazienti che prima del trattamento mostravano un coinvolgimento linfonodale positivo, indicato come stadio pN+, è risultata anch'essa non statisticamente significativa. Infatti, per i pazienti che presentavano alla diagnosi uno stadio pN+ la mediana di sopravvivenza libera da malattia, RFS, è risultata pari a 16.098 mesi mentre per i pazienti in cui non era stato osservato tale interessamento neoplastico linfonodale non è stata ancora raggiunta, HR uguale a 1.90, 95% CI compreso tra 0.37 e 9.76 ($p=0.43$) (figura 3).

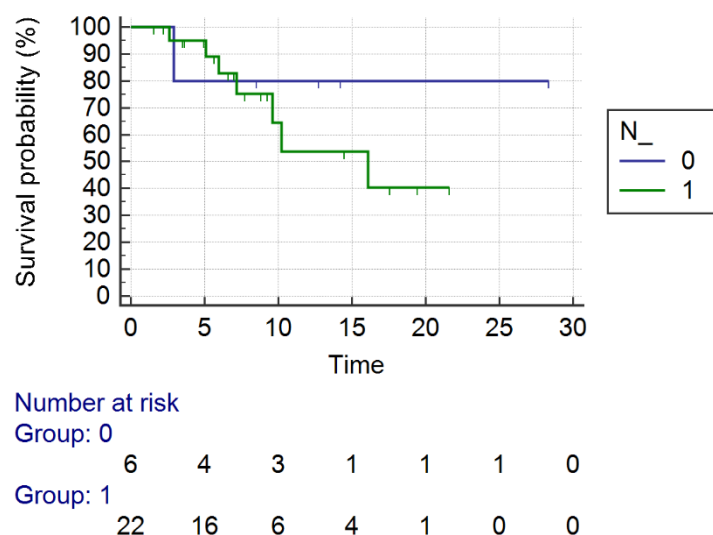


Figura 3 - stime di Kaplan Meier e Log-Rank test per RFS in base al coinvolgimento linfonodale, pN+ vs pN-

In quanto all'istologia tumorale, 26 pazienti presentavano o istotipo diffuso - a cellule ad anello con castone o tipo istologico intestinale, mentre sono stati esclusi dall'analisi 2 pazienti, per i quali l'esame anatomopatologico ha rilevato un istotipo misto.

La variante istologica si è dimostrata correlata a una differenza statisticamente significativa in termini di RFS: infatti la mediana di RFS dei pazienti con istotipo diffuso è risultata essere 10.197 mesi, mentre quella dei pazienti che non presentavano tale tipo istologico non è stata ancora raggiunta, HR uguale a 5.92, 95% CI compreso tra 1.41-24.79 ($p=0.0148$) (Figura 4).

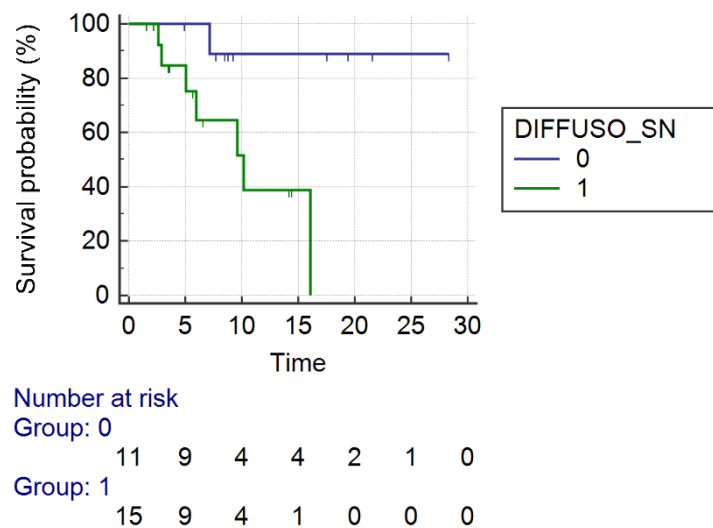


Figura 4 - stime di Kaplan Meier e Log-Rank test per RFS in base al tipo istologico della neoplasia, diffuso vs non diffuso

È stata esaminata poi come variabile di stratificazione la presenza o meno di anemia prima dell'inizio del trattamento chemioterapico con regime FLOT. Il valore di *cut-off* è stato fissato a 11 mg/dL e si è fatto riferimento al risultato di prelievi ematici eseguiti in almeno uno dei due seguenti contesti: o al momento della diagnosi della neoplasia gastrica e/o al primo ciclo di terapia neoadiuvante. Dei 28 pazienti arruolati, 7 (25%) rispondevano ai criteri posti per la diagnosi di anemia, 21 (75%) presentavano valori di emoglobina nella norma, mentre per 1 paziente (3.6%) tali dati non erano disponibili. Come si evince dall'analisi statistica, la presenza di anemia prima dell'inizio del trattamento non è stata associata a differenze in termini di RFS, HR uguale a 9.57, 95% CI compreso tra 0.72 e 127.72 ($p=0.0868$) (Figura 5).

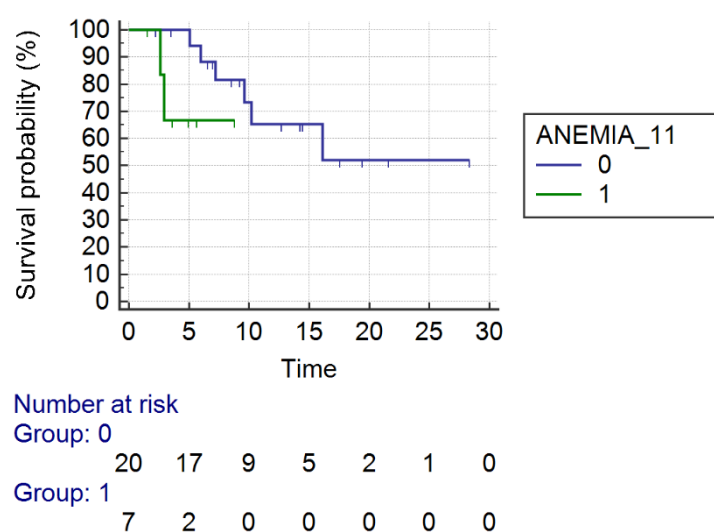


Figura 5 - stime di Kaplan Meier e Log-Rank per RFS in base alla presenza di anemia, presente vs assente

Otto pazienti dei 28 arruolati (28.6%) avevano presentato un'emorragia gastrica prima dell'inizio del trattamento, mentre nei restanti 20 (71.4%) non si era verificato alcun episodio di ematemesi né melena. All'analisi statistica l'emorragia gastrica insorta prima dell'inizio del trattamento non è risultata correlata significativamente a RFS, HR uguale a 1.27, 95% CI compreso tra 0.27 e 5.81 ($p=0.76$) (Figura 6).

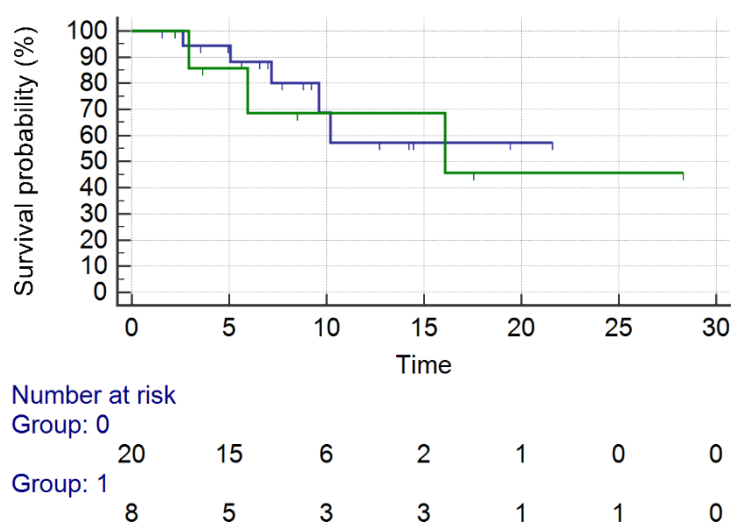


Figura 6 - stime di Kaplan Meier per RFS in base a emorragia gastrica, presente vs assente

Dei 28 pazienti in studio, 6 (21.4%) avevano riferito di aver subito un calo ponderale superiore al 10% del peso corporeo nei due mesi precedenti la diagnosi di carcinoma gastrico, mentre i restanti 22 (78%) non avevano riportato una tale variazione del proprio peso corporeo. Il calo ponderale non è risultato un fattore prognostico relativamente a RFS, HR uguale a 1.38, 95% CI compreso tra 0.24-7.91 ($p=0.71$) (Figura 7).

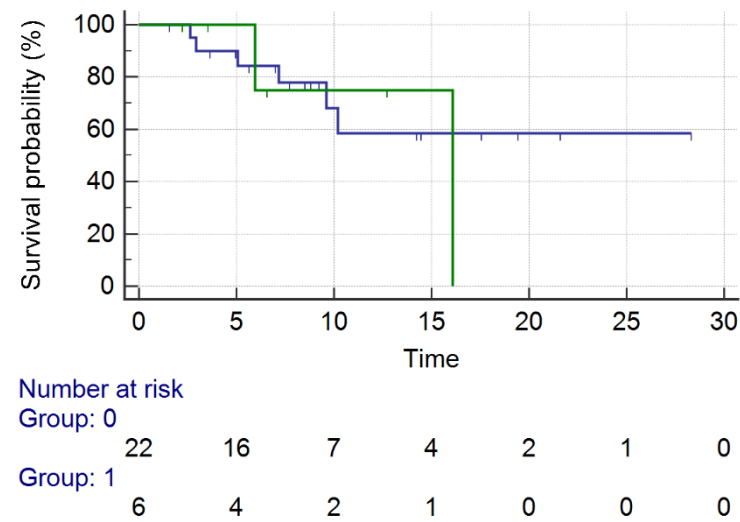


Figura 7 - stime di Kaplan Meier e Log-Rank test per RFS in base al calo ponderale, presente vs assente

Capitolo 4

DISCUSSIONE

Lo schema chemioterapico perioperatorio con il regime FLOT è allo stato attuale indicato come trattamento per i pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato candidabile a intervento chirurgico radicale e rappresenta lo standard nelle linee guida in vigore nei paesi occidentali. Sebbene l'opportunità di somministrare i farmaci chemioterapici in modalità perioperatoria nel tentativo di migliorare il tasso di sopravvivenza di tali pazienti fosse già stata dimostrata in altri lavori scientifici, in passato i regimi chemioterapici utilizzati a tal proposito erano lo schema ECF/ECX e la doppietta 5-FU e cisplatino. In tale contesto, lo schema perioperatorio FLOT subentrò nella pratica clinica in seguito alla pubblicazione dei dati dello studio FLOT-4⁸⁴ in cui se ne dimostrava la superiorità in termini di efficacia (da intendersi come OS e DFS) rispetto all'allora caposaldo della terapia farmacologica del carcinoma gastrico, il già citato regime chemioterapico ECF/ECX.

Lo studio MAGIC,⁸¹ come precedentemente accennato, ha dimostrato che la chemioterapia perioperatoria con lo schema ECF/ECX ha determinato un vantaggio significativo in termini di OS stimata a 5 anni in confronto alla chirurgia da sola (rispettivamente 36% vs 23%). Nonostante la tripletta di chemioterapici utilizzata in tale studio sia stata ormai superata dal regime FLOT, si ritiene utile evidenziare come tale lavoro abbia confermato i benefici attesi della chemioterapia perioperatoria, ponendo il presupposto al suo impiego nella pratica clinica. Infatti, tale modalità di erogazione dei farmaci chemioterapici ha consentito di aumentare la probabilità di eseguire una resezione chirurgica R0 e ha permesso di selezionare in maniera più opportuna i pazienti candidabili a chirurgia radicale.

Un altro schema perioperatorio che si è dimostrato più efficace della chirurgia da sola nel migliorare la prognosi dei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato (OS rispettivamente 38% vs 24%) consiste nella doppietta composta da 5-FU e cisplatino, testata nello studio FNLCCACCORD07.²⁸ Anche nel suddetto lavoro, come nel precedente, si è registrata una differenza statisticamente significativa in termini di resezioni chirurgiche radicali a favore del gruppo a cui era stata somministrata la chemioterapia in fase preoperatoria.

Ai due studi sopracitati va conferito quindi il merito di avere per primi dimostrato l'efficacia della chemioterapia perioperatoria nel trattamento del carcinoma gastrico localmente avanzato, permettendo di estenderne l'impiego alla pratica clinica, seppur entrambi gli schemi farmacologici testati non rappresentino oggi la terapia medica di prima linea in tale contesto clinico.

A modificare drasticamente l'approccio terapeutico nei confronti del carcinoma gastrico localmente avanzato è stato lo studio FLOT-4, che, a differenza degli altri precedentemente descritti, sia introduceva un nuovo regime chemioterapico, denominato FLOT, da erogare in modalità perioperatoria e, inoltre, ne confrontava l'efficacia con il trattamento di riferimento allora in vigore, ossia non la chirurgia, bensì la chemioterapia perioperatoria con lo schema ECF/ECX. I risultati di maggior rilievo clinico emergono dallo studio FLOT-4 di fase III, in cui sono stati arruolati pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea confermato istologicamente di stadio T2 o cN+ o entrambi e senza alcuna evidenza clinica di metastasi a distanza M0. Il regime chemioterapico FLOT si era dimostrato superiore in entrambi gli obiettivi prestabiliti dello studio: OS, fissato come *endpoint* primario, e DFS. La sopravvivenza mediana nei pz trattati con schema FLOT è risultata di 50 mesi mentre nei pazienti che avevano ricevuto lo schema ECF/ECX si è attestata a 35 mesi, con una differenza di 15 mesi. È stata inoltre dimostrata una differenza statisticamente significativa a favore dello schema FLOT in tutte le stime di OS: a 2 anni (68% vs 59%), a 3 anni (57% vs 48%), a 5 anni (45% vs 36%). Anche per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia, si confermava il vantaggio dello schema FLOT rispetto al regime ECF/ECX (30 mesi vs 18 mesi).

Lo schema FLOT è quindi diventato in breve tempo un caposaldo della terapia del carcinoma gastrico localmente avanzato anche nella pratica clinica, aprendo al contempo nuovi quesiti, legati principalmente alla possibilità di riprodurre in tale *setting real life* la stessa applicabilità e gli stessi risultati, in particolar modo in termini di efficacia, ottenuti nei *trial*. In tale contesto, il presente lavoro si basa sull'ipotesi secondo cui alcune e determinate caratteristiche clinico-patologiche dei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato possano modificare l'efficacia della terapia perioperatoria con schema FLOT che tali pazienti si apprestano a ricevere. Occorre evidenziare come nessun lavoro riportato finora in letteratura abbia indagato l'eventuale impatto sull'efficacia del regime perioperatorio FLOT che potrebbero rivestire

talune caratteristiche cliniche dei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato, né diverse da quelle esaminate in tale lavoro né tantomeno le stesse o similari.

Da annotare innanzitutto come la sopravvivenza stimata nel presente lavoro, pari a 16 mesi, sia stata inferiore rispetto a quella ottenuta nello studio FLOT-4 nei pazienti nel braccio di trattamento con lo schema FLOT, uguale a 30 mesi, ma anche nei pazienti in terapia con il regime ECF/ECX, pari a 18 mesi. Va fatto notare che il nostro studio è un'analisi di pratica clinica *real life*, che comprende pazienti in varie condizioni cliniche, spesso presentanti diverse comorbidità e che normalmente non sarebbero altrimenti stati arruolati in uno studio clinico.

A tal proposito, appare costruttivo sviluppare delle riflessioni riguardo alle caratteristiche cliniche e anamnestiche dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con FLOT dello studio FLOT-4 e confrontarle con quelle dei pazienti arruolati nel presente lavoro, dal momento che l'emergere di eterogeneità a tal proposito potrebbe contribuire a spiegare la differenza osservata in termini di stima della sopravvivenza.

L'età mediana dei pazienti nello studio FLOT-4 era pari a 62 anni (range 52-69 anni), mentre in tale lavoro la mediana è di 62,39 anni (range 41-78 anni), non emergendo quindi apparentemente delle differenze a riguardo, dato che sarebbe degno di nota, considerando che, almeno secondo i dati riferibili al territorio italiano, la sopravvivenza dei pazienti con carcinoma gastrico mostra un andamento decrescente proprio all'aumentare dell'età.²

In riferimento allo stadio T, che rappresenta probabilmente l'elemento più importante per definire la prognosi tra quelli inerenti alla diffusione della malattia,⁹⁷ il dato a cui porre maggiore attenzione consisterebbe nelle neoplasie classificate come stadio T4, per il quale vi è un'evidente sproporzione tra i due studi (8% FLOT-4 *versus* 50% in tale lavoro). Tale osservazione potrebbe assumere un significato di un impatto ancora maggiore se si considera che nell'ambito del carcinoma gastrico localmente avanzato è proprio lo stadio T4 ad esser stato associato in letteratura a una prognosi infausta e ad un'aumentata mortalità e morbidità postoperatoria nonché a una maggior difficoltà nel raggiungere una resezione chirurgica radicale.¹²⁹

Sempre riguardo ai parametri inerenti all'estensione della malattia neoplastica, i pazienti che presentavano interessamento linfonodale positivo di stadio pN+ alla diagnosi corrispondevano

al 78% della popolazione in entrambi gli studi, non emergendo quindi alcuna differenza tra i due lavori. Nel braccio di trattamento FLOT nello studio FLOT-4, il restante 22% era rappresentato da pazienti per i quali non era stato identificato un coinvolgimento neoplastico a livello linfonodale pN0, mentre in tale lavoro il 17.9% dei pazienti non presentava un coinvolgimento linfonodale pN0 e per 1 paziente (3.6%) non erano disponibili informazioni in quanto allo *status* linfonodale. Sebbene sia chiaro che rispetto ai pazienti con assenza di metastasi linfonodali i pazienti con linfonodi positivi presentino una prognosi peggiore, è tuttavia meno definito quale sia il parametro che più descrive tale peggiore prognosi, se cioè possa essere il numero di linfonodi coinvolti, il livello dei linfonodi interessati o la *ratio linfonodale*, intesa come rapporto tra linfonodi interessati e linfonodi totali asportati.^{100,101}

In quanto alla sede della neoplasia primitiva, nello studio FLOT-4 risultava che il 56% dei pazienti presentava una neoplasia della giunzione gastroesofagea e il restante 44% un tumore gastrico, invece pazienti con neoplasia della giunzione gastroesofagea sono pressochè assenti nella nostra analisi, in cui figurano unicamente pazienti con diagnosi di neoplasia gastrica, con sede a livello di cardias 25%, corpo gastrico 21.4%, angulus 17.9% e regione antropilorica 35.7%. Tale dato è rilevante dal momento che le neoplasie della giunzione gastroesofagea presentano di solito una maggiore tendenza alla metastatizzazione a distanza ma anche una minore propensione a una recidiva locale e a livello peritoneale, evento che è invece assai peggiore da un punto di vista prognostico.¹³⁰ Inoltre, nello specifico, i tumori della giunzione gastroesofagea di tipo I secondo Siewert, che rappresentano il 23% dei pazienti arruolati nello studio FLOT-4, potrebbero non coinvolgere direttamente la giunzione esofagogastrica e potrebbero anche essere classificati in altri studi come adenocarcinomi dell'esofago.⁸⁴

Elemento imprescindibile da analizzare, dal momento che in tale lavoro è risultata essere l'unica variabile associata a differenze statisticamente significative in quanto a RFS, consiste nel tipo istologico della neoplasia, e soprattutto nell'istotipo diffuso – a cellule ad anello con castone ma appare impossibile, con i dati a disposizione, comparare la percentuale di pazienti con tale istotipo nei due studi, a causa di differenze insormontabili inerenti alla classificazione istologica nelle rispettive casistiche.

Proseguendo nell'ipotesi di tale lavoro che le variabili cliniche prese in considerazione possano determinare dei cambiamenti in termini di efficacia della chemioterapia perioperatoria con lo

schema FLOT nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato, dall'analisi dei dati, come già anticipato, è emerso che solamente una di queste è risultata associata a una differenza statisticamente significativa in termini di RFS, ossia l'appartenenza o meno della neoplasia all'istotipo diffuso – a cellule ad anello con castone.

I risultati emersi dal corrente lavoro si porrebbero in linea con ciò che la letteratura sostiene, ossia che l'istotipo diffuso secondo la classificazione di Lauren rappresenti un fattore prognostico negativo nei pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato, sebbene i vari studi a riguardo non siano stati condotti nel medesimo contesto clinico del presente lavoro, dove tale fattore assumerebbe piuttosto un valore predittivo negativo.¹³¹ La letteratura sembra inoltre concorde nell'attribuire tale ruolo prognostico negativo anche all'istotipo a cellule ad anello con castone, sebbene a tal riguardo debbano essere rinnovate le considerazioni già enunciate in quanto all'istotipo diffuso sec Lauren.^{132,133}

La minore efficacia della chemioterapia perioperatoria FLOT nei pazienti con carcinoma gastrico a istotipo diffuso – a cellule ad anello con castone e quindi il peggior andamento della curva di sopravvivenza di tali pazienti, potrebbe riflettere una refrattarietà intrinseca dell'istotipo diffuso – a cellule ad anello con castone nei confronti dei farmaci chemioterapici erogati in modalità perioperatoria, caratteristica che invece non apparterrebbe agli altri tipi istologici di carcinoma gastrico.

L'ipotetica refrattarietà dell'istotipo diffuso nei confronti del trattamento chemioterapico potrebbe essere dovuta alle caratteristiche anatomopatologiche della neoplasia di istotipo diffuso¹¹ così come ad alcune peculiarità di ordine genetico, da intendere come la presenza di stabilità genomica, e molecolari²⁰, tra le quali si evidenzia la mutazione con perdita di funzione del gene CDH1, con conseguente riduzione dei livelli della molecola E-caderina,¹¹ probabilmente correlata a un ruolo prognostico negativo.¹⁴

Tali considerazioni non hanno l'ambizione di erigersi a spiegazioni esaustive dell'evento osservato, ma si pongono come un tentativo di trovare elementi ipotetici che giustifichino il risultato ottenuto nel presente lavoro e che è necessario che siano ulteriormente definiti, configurandosi per l'appunto come ipotesi di carattere, almeno oggi, prevalentemente speculativo. È infatti probabile che siano presenti anche altri meccanismi che possano spiegare

la refrattarietà dei tumori con istotipo diffuso al trattamento chemioterapico, soprattutto se erogato in modalità perioperatoria con regime FLOT.

L'attuale studio presenta vari limiti. In primo luogo, si tratta di un'analisi retrospettiva, che quindi, per sua stessa definizione, presenta alcuni *bias*.¹³⁴

Un ulteriore importante limite risulta essere il numero esiguo di pazienti arruolati, ricordando che il presente lavoro detiene una casistica di 28 pazienti, dato che è influenzato anche dal *trend* dell'incidenza del carcinoma gastrico, che è in costante riduzione, in Italia così come nella Regione Marche.² Al fine di ampliare il numero dei pazienti arruolati, lo studio di cui fa parte il presente lavoro è ancora in corso ed è stato esteso alle U.O.C. (Unità Operative Complesse) di Oncologia di altri centri della Regione Marche, la quale presenta un'incidenza di carcinoma gastrico tra le più elevate sul territorio nazionale.²

Alla luce di tali osservazioni, si comprende come il presente lavoro ponga dei risultati che dovrebbero essere considerati come generatori di ipotesi in attesa di essere confermati prospettivamente e in più ampie casistiche, anche considerando che tale lavoro costituisce uno studio pilota.

Come ulteriori prospettive dell'evento trattato, appare pertanto utile, in primo luogo, proseguire nell'analisi dei dati del presente lavoro, se non nel condurre altri studi simili, con il fine di confermare se l'istotipo diffuso - a cellule ad anello con castone possa essere associato, come finora dimostrato, a una ridotta efficacia dello schema perioperatorio FLOT. Ricordando che tale variabile è stata l'unica tra quelle esaminate nel corrente studio a raggiungere un livello di significatività statistica, si ritiene utile proseguire anche nell'analisi degli altri ipotetici fattori individuati come variabili di stratificazione che potrebbero invece, con l'aumentare della numerosità del campione, raggiungere anch'essi un livello di significatività statistica dell'analisi condotta.

Come passaggio successivo, in particolare, si potrebbe formulare l'ipotesi che, essendo l'istotipo diffuso - a cellule ad anello con castone refrattario al trattamento chemioterapico, vengano a cadere i principi e i vantaggi dell'utilizzo della terapia con schema FLOT, con particolare riferimento alla fase neoadiuvante. Si ritiene meritevole di una certa attenzione osservare poi come pazienti con tali caratteristiche istologiche costituiscano un sottogruppo

piuttosto ampio nell'insieme della popolazione di pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato.¹² Quindi, per indagare la possibile ricaduta clinica di tale risultato, sarebbe auspicabile condurre degli studi che confrontino pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato con diagnosi di istotipo diffuso – a cellule ad anello con castone in terapia perioperatoria con lo schema FLOT con pazienti con le stesse caratteristiche che ricevono però un trattamento chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante.

Conclusioni

Allo stato dell'arte, il presente lavoro costituisce la prima analisi che esamina le differenze riguardo alla prognosi di pazienti trattati con lo schema perioperatorio FLOT stratificati in base a fattori clinici. I risultati di questo studio suggeriscono che il carcinoma gastrico con istotipo diffuso possa essere per sua stessa natura resistente alla somministrazione di chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT, suggerendo che in questi pazienti debba essere considerato come iter terapeutico l'esecuzione di un intervento chirurgico di resezione del tumore primitivo seguito da chemioterapia erogata in modalità adiuvante, gestione, questa, che rappresenterebbe l'altra unica opzione terapeutica possibile. Si auspica che, al fine di chiarire tale questione, verranno condotti in futuro degli studi che confrontino la prognosi di pazienti trattati con lo schema perioperatorio FLOT con pazienti che invece sono stati sottoposti a terapia adiuvante in seguito a intervento chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ **World Cancer Research Fund & Continuous Update Project (CUP).** *Stomach cancer report* (edizione del 2016 revisionata nel 2018).
- ² **Associazione Italiana Registri Tumori AIRTUM & Associazione Italiana di Oncologia medica AIOM.** *I numeri del cancro in Italia – 2019.* (2019).
- ³ **Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).** *Linee guida neoplasie dello stomaco e della giunzione gastroesofagea-2019.* (2019).
- ⁴ **International Agency of Research of Cancer (IARC)** – Available at: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications> (accessed 1st April 2020)
- ⁵ **Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC.** *Ethiopathogenesis of gastric cancer.* Scand J Surg 2006; 95:210-24
- ⁶ **International Agency of research of Cancer (IARC).** *List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans;* Volumes 1 to 125, last update: 29 November 2019
- ⁷ **Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al.** *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.* New England Journal of Medicine 1999; 340:825-31
- ⁸ **Fitzgerald RC, Caldas C.** *Familial gastric cancer – clinical management.* Best Practice and Research Clinical Gastroenterology 2006; 20:735-43
- ⁹ **Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al.** *Familial gastric cancer: overview and guidelines for management.* J Med Genet 1999; 36:873-80
- ¹⁰ **Farnati F, Caletti G.** *Neoplasie dello stomaco in Manuale di Gastroenterologia Unigastro 2010-2012.* Pisa. Pacini editore. 2010:197
- ¹¹ **Mayer RJ.** *Gastrointestinal Tract Cancer in Harrison's Hematology and Oncology.* 2nd edition. Boston. McGraw Hill Education. 2009:504-506
- ¹² **Caligaris Cappio F.** *Oncologia medica in Rugarli medicina interna sistematica.* Settima edizione. Milano. Edra Masson. 2015:1029-1030

- ¹³ **Turner JR.** *Tratto gastrointestinale in Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie: malattie degli organi e degli apparati.* 8° edizione. Milano. Edra Masson. 2014:774.
- ¹⁴ **AJ Neal, PJ Hoskin.** *Clinical Oncology: basic principles and practice.* 4th edition. London. Hodder Arnold. 2009:125
- ¹⁵ **Smyth E-C, Verrheij M, Allum D, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D.** *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 27 (supplement 5): v38-v49. 2016
- ¹⁶ **American Joint Committee on Cancer (AJCC) & Union for International Cancer Control (UICC).** *TNM Classifications of Malignant Tumours,* 8° edizione, 2016
- ¹⁷ **Mocellin S. Marchet A. Nitti D.** *EUS for the staging of gastric cancer: a meta-analysis.* Gastrointestinal Endoscopy 2011; 73: 1122-1134
- ¹⁸ **Amin MB. Edge SB. Greene F et al.** *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th edition New York. NY Springer 2017
- ¹⁹ **Leake PA. Cardoso R. Seevaratman R. et al.** *Systematic review of the accuracy and indication of diagnostic laparoscopic prior to curative intent resection of gastric cancer* Gastric Cancer 2012; 15 (supplement 1); S38-47
- ²⁰ **The Cancer Genome Atlas Network.** *Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma,* Nature 13480, doi 10-1038 (2014)
- ²¹ **Pirimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al.** *Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline.* Endoscopy 2015; 47: 829-854
- ²² **Gotoda T, Yamamoto H, Soetkno RM.** *Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer.* J gastroenterol 2006; 41:929-42
- ²³ **Cho BC, Jeung HC, Choi HJ et al.** *Prognostic impact of resection margin involvement advanced gastric cancer a 15-years experience at a single institute.* J Surg Oncology 2007; 5:461-468
- ²⁴ **Japanese Gastric Cancer Association.** *Japanese Gastric Cancer treatment guidelines 2010* (version 3). Gastric Cancer 2011; 14; 113-123

- ²⁵ **Kodama I, Takamiya H, Mizutani K, et al.** *Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinically efficacy in a retrospective study*, J Am Coll Surg 1997; 184:16-22
- ²⁶ **Martin RC II, Jacques DP, Brenna MF, et al.** *Extended local resection for advanced gastric cancer increased survival versus increased morbidity*. Ann Surg 2002; 236: 159-165
- ²⁷ **Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.** *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer*. New England Journal of Medicine 2006; 355:11-22
- ²⁸ **Ychou M, Boige V, Pignon JP et al.** *Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial*. J Clin Oncology 2011 May 1; 29 (13): 1715-21
- ²⁹ **Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G et al.** *Chemotherapy for advanced gastric cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17; (3):CD004064. Doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3 PMID: 20238327
- ³⁰ **Glimelius B, Hoffman K, Haglund U et al.** *Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer*. Ann Oncol 1994; 5; 189-190
- ³¹ **Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al.** *Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group*. J Clin Oncol 2006; 24:4991-4997
- ³² **Chen XL, Chen XZ, Yang C et al.** *Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil (DCF) regimen compared with non-Taxane-containing palliative chemotherapy for gastric carcinoma: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One. 2013 Apr 4;8(4):e60320. doi: 10.1371/0060320
- ³³ **Mohammad NH, Ter Veer E, Ngai L et al.** *Optimal first-line chemotherapeutic treatment in patients with locally advanced or metastatic esophagogastric carcinoma: triplet versus doublet chemotherapy: a systematic literature review and meta-analysis*. Cancer Metastasis Rev (2015) 34:429-441
- ³⁴ **Dank M, Zaluski J, Barone C et al.** *Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in*

chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19(8):1450-7

³⁵ **Curran D, Pozzo C, Zalunski J et al.** *Quality of life palliative chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction treated with irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid: results of a randomized phase III trial.* *Qual Life Res* 18:853-861, 2009

³⁶ **Cunningham D, Okines AF, Ashley S.** *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.* *N Engl J Med.* 2010 Mar 4; 362(9):858-9

³⁷ **Montagnani F, Turrisi G, Marinozzi C et al.** *Effectiveness and safety of oxaliplatin compared to cisplatin for advanced, unresectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.* *Gastric Cancer* 2011 14(1):50-5

³⁸ **Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al.** *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.* *Lancet* 2010; 376(9472):687-97

³⁹ **Iacovelli R, Pietrantonio F, Fracomeni A, et al.** *Chemotherapy or targeted therapy as a second-line treatment of advanced gastric cancer. A systematic review and a meta-analysis of published studies.* *PLoS One.* 2014 Sep 30;9(9):e108940. Doi: 10.1371/journal.pone.0108940. eCollection 2014. ReviewPubMed PMID: 25268988

⁴⁰ **Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.** *Ramucirumab plus Paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastroesophageal j adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1224-35. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PubMed PMID 25240821

⁴¹ **Al Batran SE, Van Cutsem E, Oh SC, et al.** *Quality of life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patient with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma.* *Ann Oncol* 2016 Apr;27(4): 673-9. Doi:10.1093/annonc/mdv625. Epub 2016 Jan 7.

- ⁴² **Muro K, Cho JY, Bodoky G et al.** *Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: subgroup analyses of REGARD and RAINBOW.* J gastroenterol Hepatol. 2018 Apr;33(4):814-824
- ⁴³ **Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al.** *Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five-year survival rates in a multicenter randomized italian trial.* Ann Surg 1999; 230: 170-8
- ⁴⁴ **Cho BC, Jeung HC, Choi HJ, et al.** *Prognostic impact of resection margin involvement advanced gastric cancer: a 15-year experience in a single institute.* J Surg Oncol 2007; 5:461-468
- ⁴⁵ **Piessen G, Triboulet JP, Mariette C, et al.** *Reconstruction after gastrectomy: which technique is best?* J Visc Surg 2010; 147:273-283
- ⁴⁶ **Csendes A, Burgos AM, Smok G, et al.** *Latest results (12-21 years) of a prospective randomised study comparing Billroth II and Roux-en-Y anastomosis after a partial gastrectomy plus vagotomy in patients with duodenal ulcer.* Ann Surg 2009, 249:189-194
- ⁴⁷ **Liu XF, Z-M Gao, R-Y Wang, et al.** *Comparison of Billroth I, Billroth II, and Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy according to functional recovery: a meta-analysis.* Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Sep; 23(17):7532-7542
- ⁴⁸ **Sogun I, Potter 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; 439-449
- ⁴⁹ **Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M et al.** *Extended lymph-node dissection for gastric cancer.* N Engl J Med 1999; 340: 908-914
- ⁵⁰ **Cuschieri A, Weeden S, Fielding J et al.** *Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-terms results of the MRC randomized surgical trial.* Br J Cancer 1999; 79:1522-1530
- ⁵¹ **Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al.** *Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer.* Br J Surg 2014; 101; 23-31
- ⁵² **Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH et al.** *Differences in outcomes of esophageal and gastric cancer surgery across Europe.* Br J Surg 2013; 100:83-94

- ⁵³ **Birkemeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV et al.** *Hospital volume and surgical mortality in the United States.* N Eng J Med 2002; 346:1128-1137
- ⁵⁴ **Rice TW, Gress MD, Patil TD et al.** *Cancer of the esophagus and esophagogastric junctions – Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.* CA Cancer J Clin 2017;67:304-317
- ⁵⁵ **Liu K, Feng F, Chen XZ et al.** *Comparison between gastric and esophageal classification system among adenocarcinomas of esophagogastric junction according to AJCC 8th edition: a retrospective observational study from two high-volume institutions in China.* Gastric Cancer. 2019 May(22)3:506-517
- ⁵⁶ **Gertler R, Stein HJ, Loos M, et al.** *How to classify adenocarcinomas of the esophagogastric junction as esophageal or gastric cancer?* Am J Surg Pathol 2011; 35:1512-22
- ⁵⁷ **Siewert JR, Holscher AH, Becker K, et al.** *Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification.* Chirurg 1987;58-25-32
- ⁵⁸ **Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, et al.** *The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction.* J Surg Oncol 2014; 109:202-207
- ⁵⁹ **Kurokawa Y, Sasako M, Doki Y.** *Treatment approaches to esophagogastric junction tumors.* Dig Surg 2013; 30:169-173
- ⁶⁰ **Carboni F, Lorusso R, Santoro R et al.** *Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the role of abdominal-transhiatal resection.* Ann Surg Oncol 2009; 16:304-310
- ⁶¹ **Yamashita H, Katai H, Morita S, et al.** *Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma.* Ann Surg 2011; 254:274-280
- ⁶² **Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al.** *Ten-year follow up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approach to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia.* Br J Surg 2015; 102:341-348
- ⁶³ **Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).** *Linee guida dei tumori dell'esofago* 2018. 2018

- ⁶⁴ **Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al.** *Five year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer.* J Clin Oncol 2011; 29 (33):4387-93
- ⁶⁵ **Bang YI, Kim YW, Yang HK, et al.** *Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial.* Lancet 2012; 379:315-21
- ⁶⁶ **GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group.** *Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. A meta-analysis.* JAMA 2010; 303:1729-37
- ⁶⁷ **Kawazoe H, Shimasaki M, Ueno M, et al.** *Risk factor for discontinuation of S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer.* J Cancer. 2015;6(5):464-469
- ⁶⁸ **Datta J, McMillan MT, Shang EK, et al.** *Omission of adjuvant therapy after gastric cancer resection: development of a validated risk model.* J Natl Compr Canc netw. 2015;13(5):531-541
- ⁶⁹ **Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, et al.** *Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial.* Lancet Oncol. 2014;15(8):886-893.
- ⁷⁰ **Bajetta E, Floriani I, Di Bartolomeo M, et al.** *Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer.* Ann Oncol. 2014;25(7):1373-1378
- ⁷¹ **Qu J, Li X, Qu X-J, et al.** *Optimal duration of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for patients with resectable gastric cancer.* PLoS One. 2013;8(12):e83196.
- ⁷² **Park HS, Jung M, Kim HS, et al.** *Proper timing of adjuvant chemotherapy affects survival in patients with stage 2 and 3 gastric cancer.* Ann Surg Oncol. 2015;22(1):224-231
- ⁷³ **Jo J-C, Baek JH, Koh S-J, et al.** *Adjuvant chemotherapy for elderly patients (aged 70 or older) with gastric cancer after a gastrectomy with D2 dissection: a single center experience in Korea.* Asia Pac J Clin Oncol. 2015; 11(4):282-287

- ⁷⁴ **Jin Y, Qiu M, Wang D, et al.** *Adjuvant chemotherapy for elderly patients with gastric cancer after D2 gastrectomy.* PLoS One. 2013;8(1):e53149
- ⁷⁵ **Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al.** *Chemo-radiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction.* N Engl Med 2001; 345:725-30
- ⁷⁶ **Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al.** *Updated analysis of SWOG-directed intragroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection.* J Clin Oncol 2012; 30(9):2327-33
- ⁷⁷ **Lee J, Lim DH, Kim S, et al.** *Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymphnode dissection: the ARTIST trial.* J Clin Oncol 2012; 30:268-273
- ⁷⁸ **Park SH, Sohn TS, Lee J, et al.** *Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemioradiotherapy in stomach tumours trial, including survival and subset analyses.* J Clin Oncol. 2015;33(28):3130-3136
- ⁷⁹ **Annemieke Cats, MD, Edwin PM, Jansen, MD et al.** *Chemotherapy versus chemioradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial.* The Lancet Oncology. 2018; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30132-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30132-3)
- ⁸⁰ **Baleani MG, Berardi R, Giampieri R, et al.** *Optimal management of resected gastric cancer.* Cancer Management and Research. 2018 June; 10:1605-1618
- ⁸¹ **Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.** *Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.* N Engl J Med. 2006;355(1):11-20
- ⁸² **Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, et al.** *Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie.* Ann Oncol 2008; 19:1882-87
- ⁸³ **Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al.** *Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and*

fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicenter, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17:1697-708.

⁸⁴ **Al-Batran S-E, Homann N, Schmalenberg H, et al.** *Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial.* J Clin Oncol. 2017;35(15_suppl):4004

⁸⁵ **Mirza A, Pritchard S, Welch I, et al.** *The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas.* Int J Surg Oncol. 2013:781742

⁸⁶ **Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, et al.** *Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction.* J Clin Oncol. 2014;32(27):2983-2990

⁸⁷ **Robb WB, Messenger M, Gronnier C, et al.** *High-grade toxicity to neoadjuvant treatment for upper gastrointestinal carcinomas: what is the impact on perioperative and oncologist outcome?* Ann Surg Oncol. 2015;22(11):3632-3639

⁸⁸ **Stahl M, Walz MK, Struschke M, et al.** *Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction.* J Clin Oncol. 2009;27(6):851-856

⁸⁹ **Van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschit JJB, et al.** *Preoperative chemioradiotherapy for esophageal or junctional cancer.* N Engl J Med. 2012 ,366(22):2074-2084

⁹⁰ **Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party.** *Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial.* Lancet 2002; 359:1721-33

⁹¹ **Allum WH, Stenning SP, et al.** *Long term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer.* J Clin Oncol 2009;27:5062-7

⁹² **Liang Y, Ding X, Wang X, et al.** *Prognostic value of surgical margin status in gastric cancer patients.* ANZ J Surg. 2015;85(9):678-684

- ⁹³ **Aurello P, Magistri P, Nigri G, et al.** *Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management.* Anticancer Res. 2014;34(11):6283-6288
- ⁹⁴ **Zu H, Wang F, Ma Y, Xue Y.** *Stage-stratified analysis of prognostic significance of tumor size in patients with gastric cancer.* PLoS One. 2013;8(1):e54502
- ⁹⁵ **Parcelli F, Papa V, Caprino P et al.** *Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors.* Am Surg. 2001;67(7):697-703
- ⁹⁶ **Zu H, Wang H, Li C, Xue Y.** *Clinicopathological characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer.* Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(9):5692-5700
- ⁹⁷ **Seo YJ, Jin EH, Jo HJ, et al.** *Clinicopathological and molecular features associated with patient age in gastric cancer.* World J Gastroenterol. 2015;21(19):5934-5940
- ⁹⁸ **Jiang N, Deng YJ, Ding XW, et al.** *Prognostic nutritional index predicts postoperative complications and long term outcome of gastric cancer.* World J Gastroenterol. 2014;20(30):10537-10544
- ⁹⁹ **Migita K, Takayama T, Saeki K, et al.** *The prognostic nutritional index predicts long-term outcomes of gastric cancer patients independent of tumor stage.* Ann Surg Oncol. 2013;20(8):2647-2654
- ¹⁰⁰ **Kim Y, Park SH, Kim K-M, et al.** *The influence of metastatic lymph node ratio on the treatment outcomes in the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumours (ARTIST) trial: a phase III trial.* J Gastric Cancer. 2016;16(2):105-110
- ¹⁰¹ **Jeuck TLA, Wittekind C.** *Gastric carcinoma: stage migration by immunohistochemically detected lymph node micrometastases.* Gastric Cancer. 2015;18(1):100-108
- ¹⁰² **De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al.** *Prognostic value of perineural invasion in resected gastric cancer patients according to Lauren histotype.* Pathol Oncol Res. 2018;24(2):393-400
- ¹⁰³ **Aurello P, Berardi G, Tierno SM, et al.** *Incidence of perineural invasion in predicting overall survival and disease-free survival in patient with locally advanced gastric cancer.* Am J Surg. 2017;213(4):748-753

- ¹⁰⁴ **Jiexan J, Xiaoqin X, Lili D, et al.** *Clinical assesment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer.* Int J Biol Markers, 2013;28(2):192-200
- ¹⁰⁵ **Jing J-X, Wang Y, Xu X-Q, et al.** *Tumor markers for diagnosis, monitoring of recurrence in patients with gastric cancer.* Tumour Biol 2014;35(2):1331-1334
- ¹⁰⁶ **Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al.** *Clinical significance of serum tumour markers for gastric cancer: asystematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association.* Gastric Cancer. 2014;17(1):26-33
- ¹⁰⁷ **Giampieri R, Maccaroni E, Mandolesi A, et al.** *Mismatch repair deficiency may affect clinical outcome through immune response activation in metastatic gastric cancer patients receiving first line chemotherapy.* Gastric Cancer.2017;20(1):156-163
- ¹⁰⁸ **Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, et al.** *High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer.* Ann Transl Med. 2015;3(4):50
- ¹⁰⁹ **Liang J, Zhang J, Zhang T, Zheng Z.** *Clinicopathological and prognostic significance of HER2 overexpression in gastric cancer: a meta-analysis of the literature.* Tumor Biol. 2014;35(5):4849-4858
- ¹¹⁰ **Chen C, Yang J, Hu T, et al.** *Prognostic role of human epidermal growth factor receptor in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis.* Arc Med Res. 2013;44(5):380-389
- ¹¹¹ **Gu J, Zheng L, Wang Y, et al.** *Prognostic significance of HER2 expression based on trstuzumab for gastric cancer (ToGA) criteria in gastric cancer: an updated meta-analysis.* Tumor Biol 2014;35(6):5315-5321
- ¹¹² **Hsu J-T, Chen T-C, Tseng J-H, et al.** *Impact of HEr-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric patients undergoing resection: a single center study of 1.036 patients.* Oncologist. 2011;16(12):1706-1713
- ¹¹³ **Terashima M, Kitada K, Ochiai A, et al.** *Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/IIIgastric cancer.* Clin Cancer Reas, 2012;18(21):5992-6000
- ¹¹⁴ **Xing X, Tang YB, Yuan G, et al.** *The prognostic value of E-cadherin in gastric cancer: a meta-analysis.* Int J Cancer. 2013;132811): 2589-2596

- ¹¹⁵ **Corso G, Carvalho J, Marrelli D, et al.** *Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patient with gastric cancer.* J Clin Oncol. 2013;31(7):868-875
- ¹¹⁶ **Di Bartolomeo M, Pietrantonio F, Pellegrinelli A, et al.** *Osteopontin, E-cadherin, and B-catenin expression as a prognostic biomarkers in patients with radically resected gastric cancer.* Gastric Cancer. 2016;19(2):412-420
- ¹¹⁷ **Saad AA, Awed NM; Abd Elkerim NN, et al.** *Prognostic significance of E-cadherin expression and peripheral blood micrometastasis in gastric carcinoma patients.* Ann Surg Oncol. 2010;17(11):3059-3067
- ¹¹⁸ **Peng L, Zhan P, Zhou Y, et al.** *Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in gastric cancer: a meta-analysis.* Mol Biol Rep. 2012;39(10):9473-9484
- ¹¹⁹ **Leite M, Corso G, Sousa S, et al.** *MSI phenotype and MMR alterations in familial and sporadic gastric cancer.* Int J Cancer. 2011;128(7):1606-1613
- ¹²⁰ **Kim SY, Choi YY, An JY, et al.** *The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: results from a large cohort with subgroup analyses.* Int J Cancer. 2015;137(4):819-825
- ¹²¹ **Bennett JJ, Gonen M, D'Angelica M, Jacques DP, Brennan MF, Coit DG.** *Is Detection of Asymptomatic Recurrence after Curative Resection Associated with Improved Survival in Patients with Gastric Cancer?* J Ann Coll Surg. 2005 Oct;201(4):503-510
- ¹²² **Kim JH, Jang YJ, Park SS, Park SH, Mok YJ.** *Benefit of post operative surveillance for recurrence after curative resection for gastric cancer.* J Gastrointest Surg. 2010 Jun;14(6):969-76.
- ¹²³ **De Manzoni G, Baiocchi GL, Framarini M, De Giuli M, D'Ugo D, Marchet A, Nitti D, Marrelli D, Morgagni P, Rinnovati A, Rosati R, Roviello F, Allietta R, berti S, Bracale U, Capelli P, Cavicchi A, Di Martino N, Donini A, Filippini A, Francioni G, Frascio M, Garofalo A, Giulini SM, Grassi GB, Innocenti P, Martino A, Mazzocconi G, Mazzola L, Montemirro S, Palasciano N, Pantuso G, Pernthaler H, Petri R, Piazza D, Sacco R, Sgroi G, Staudacher C, Testa M, Vallicelli C, Vettoretto N, Zingaretti C, Capussotti L, Morino**

M, Verdecchia GM. *The SIC-GIRCG 2013 Consensus Conference on Gastric cancer.* Updates Surg. 2014 Mar;66(1):1-6

¹²⁴ **De Manzoni G, Marrelli D, Baiocchi GL, Morgagni P, Saragoni L, Degiuli M, Donini A, Fumagalli U, Mazzei MA, Pacelli F, Tomezzoli A, Berselli M, Catalano F, Di Leo A, Framarini M, Giacomuzzi S, Grazosi L, Marchet A, Marini M, Milandri C, Mura G, Orsenigo E, Quagliuolo V, Rausei S, Ricci R, Rosa F, Roviello G, Sansonetti A, Sgroi G, Tiberio GA, Verlato G, Vindigni C, Rosati R, Roviello F.** *The Italian Research Group for Gastric Cancer (GIRCG) guidelines for gastric cancer staging and treatment:2015.* Gastric Cancer. 2017 jan;20(1):20-30

¹²⁵ **Baek KH, Jeon HM, Lee SS et al.** *Short-term changes in bone and mineral metabolism following gastrectomy in gastric cancer patients.* Bone 2008; 42:61-67

¹²⁶ **Hu Y, Kim HI, Hyung WJ et al.** *Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors.* Ann Surg 2013; 258:970-975

¹²⁷ **Baiocchi GL, Marrelli D, Verlato G, Morgagni P, Giacomuzzi S, Coniglio A, Marchet A, Rosa F, Capponi MG, Di Leo A, Saragoni L, Ansaloni L, Pacelli F, Nitti D, D'Ugo D, Roviello F, Tiberio GA, Giulini SM, De Manzoni G.** *Follow-Up After Gastrectomy for Cancer: an Appraisal of the Italian Research Group for Gastric Cancer.* Ann Surg Oncol (2014) 21:2005-2011

¹²⁸ **Nilsson M.** *Postgastrectomy follow-up in the West: evidence-base, guidelines, and daily practice.* Gastric Cancer. 2017 Marz 20 (suppl 1):135-140

¹²⁹ **Mita K, Ito H, Fukumoto M, et al.** *Surgical outcomes and survival after extended multiorgan resection for T4 gastric cancer.* Am J Surg. 2012;203(1):107-111

¹³⁰ **Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM).** *Linee guida AIOM: tumori peritoneali primitivi e secondari - 2018.* 2018

¹³¹ **Davessar K, Pezzullo J. C., Kessimian N, Hale J. H., Jaregui H. O.** - *Gastric adenocarcinoma: prognostic significance of several pathologic parameters and histologic classifications.* Human pathology. March 1990, 325-332 - [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(90\)90234-V](https://doi.org/10.1016/0046-8177(90)90234-V)

- ¹³² **Zu H, Wang H, Li C, Xue Y.** *Clinicopathological characteristics and prognostic value of various histological types in advanced gastric cancer.* Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(9):5692-5700
- ¹³³ **Kim JP, Kim SC, Yang HK.** *Prognostic significance of signet ring cell carcinoma of the stomach.* Surg Oncol. 1994 Aug;3(4):221-7
- ¹³⁴ **Martin Bland.** *Campionamento e studi osservazionali in "Statistica medica",* terza edizione, Santarcangelo di Romagna, Maggioli Editore, 2014:50

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato e supportato nella realizzazione di questa tesi di laurea.

Ringrazio la Prof.ssa Rossana Berardi, Direttore della Clinica di Oncologia Medica A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona, per aver accettato il ruolo di Relatore del lavoro di tesi e per la sua disponibilità e professionalità.

Ringrazio parimenti il Prof. Riccardo Giampieri per aver accettato il ruolo di Correlatore per la mia tesi di laurea e per avermi voluto dare questa opportunità, perché per quanto piccolo possa sembrare il mio contributo, per me è significato tanto.

Ringrazio la dott.ssa Giuditta Baleani per aver condiviso con me questo percorso e per avermi guidato per mano in un mondo per me nuovo.

Ringrazio le SOD di Oncologia dell'Ospedale "Murri" di Fermo e dell'A.O.R.M.N. Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, in particolare i loro direttori e referenti, che hanno voluto partecipare a questo progetto e si sono mostrati estremamente disponibili.

Grazie a tutte le persone incontrate in questi sei anni nei corridoi dell'Univpm o nelle corsie degli ospedali, che mi hanno insegnato tutto quello che mi potevano insegnare e che a volte mi hanno anche voluto bene.

Grazie Babbo, per avermi insegnato che è bello e rende felici fare a meno di qualcosa per sé stessi per le persone a cui si vuole bene, anche se a volte può essere molto difficile, soprattutto se loro non sono come tu vorresti.

Grazie Mamma per avermi insegnato ad affrontare la vita e anche la morte, o almeno il pensiero di essa.

Grazie Franci, mi ricordo ancora il giorno in cui sei nato: era dall'inizio della settimana che mamma era in ospedale quindi dormivo da nonna e babbo mi veniva a prendere a scuola all'ora

di pranzo, ogni volta gli chiedevo se fossi nato e ogni volta la risposta era “Non ancora”. Ma il venerdì, scendendo le scale, all’uscita da scuola capii subito che eri nato dal sorriso del babbo. Continua a portare sempre gioia nelle nostre vite come hai fatto ogni giorno da quel 6 febbraio 2004.

Grazie Nonna, che sei stata il terzo genitore della mia infanzia e forse anche di oggi, per avermi trasmesso la curiosità di conoscere meglio il mondo e per aver sempre creduto che fossi speciale, anche quando dovevi portare a spasso al guinzaglio una bambina che correva troppo e che non riusciva a parlare come gli altri bambini.

Grazie anche a tutti gli altri che non ho conosciuto o comunque ho conosciuto troppo poco, so che siete lassù e mi guardate da una stella.

Un grazie a tutte le persone che fanno parte della mia vita fuori dell’Univpm, il vostro esserci accanto mi scalda il cuore e il grazie preferisco dirlo fuori da queste pagine.

Un grazie anche alle principali persone, fino a oggi compagni di corso e a breve colleghi, che mi sono state vicino nei momenti fondamentali della mia vita universitaria.

Grazie Alessandra, che oltre per la tesi dovrei ringraziare per la vita.

Grazie Claudia, per avermi molte volte portato, almeno con il pensiero, fuori dalle pareti senza finestre dell’aula D.

Grazie Lara, perché non è facile trovare una mia omonima ma forse è ancora meno facile che due persone restino amiche dal primo giorno di università, quando ancora non si andava a lezione ma alla presentazione del corso di studi a Monte Dago, fino alla fine.

Grazie Leonardo, per aver portato un sorriso anche nei giorni in cui la biblioteca nera dell’Univpm sembrava ancora più nera e per avermi fatto ancora più ridere nei giorni in cui avevo già voglia di ridere.

Grazie Lucia, i latini dicevano “nomen omen”: il nome di una persona è un presagio di quella che poi sarà. Ma anche quando eravamo seduti sui banchi di scuola del liceo a fare l'analisi del testo de I promessi sposi io la consideravo un'irrazionale forzatura. Però nel tuo caso avevano ragione loro.

Grazie Silvia, per la bella persona che ho inaspettatamente trovato nel condividere questo percorso di tesi, supportandomi e sopportandomi negli ultimi mesi. Sarebbe stato meglio incontrarti prima, molto probabilmente, lasciando un doveroso punto di incognita nei confronti di cose che non potremo mai sapere, per quanto potremo esserne piuttosto sicuri. Ma grazie per averti comunque incontrata.

Grazie Yari, senza di te sarei ancora ferma all'esame di anatomia. Grazie per esserci stato anche quando non avresti dovuto esserci.

In questi anni ho perso molte cose e molte persone o comunque ho rischiato di perderle, ho perso anche me stessa, qualcuna ne ho ritrovata, qualcun'altra continuerò a cercarla, qualcun'altra ancora probabile l'abbia persa per sempre, qualcuna avrei voluto che fosse oggi qui con me, qualcun'altra forse nemmeno la cerco più. Pensavo, però, che gli anni dell'Università mi avrebbero dato un qualcosa, per me come studente e come persona: se oggi avessi finito il mio corso di studi come la stessa Lara che si è immatricolata sei anni fa allora avrebbe voluto dire che non avrei ricevuto nulla da questo percorso. E infatti ho trovato anche molte cose e persone, qualcuna la porterò nel cuore per sempre, qualcun'altra se ne è già andata, le altre non so per quanto rimarranno, alcune ringrazio di averle incontrate e mi chiedo come avrei fatto senza di loro, per altre ancora ho pensato “Ma perché capitano tutte proprio a me?”.

Quindi, una menzione va anche a tutte quelle persone e cose che mi hanno messa davanti a delle difficoltà che altrimenti avrei sperato di non affrontare, se non che hanno addirittura rappresentato degli eventi della portata distruttiva del mio corso esistenziale, facendo crollare abitudini, principi, certezze. Avrei spesso di gran lunga preferito non incontrarli o avrei

talvolta preferito che non fossero mai esistiti. Ma è anche per mezzo di loro, senza esprimere un giudizio di valore come grazie a o per colpa di, se ora sono la persona che sono (a prescindere da migliore, peggiore, bella, brutta, simpatica, antipatica...) e se so che persona voglio diventare. Perché la vita di prima continua ma non è più la stessa di prima, anche per il solo fatto che io non potrò più essere la stessa di prima, la stessa di sei anni fa.

Quindi grazie Univpm, e a tutte le cose e persone fuori dall'Univpm.

Ora inizia un nuovo percorso, non so se con voi o senza di voi perché continuerò a perdere cose o persone per strada e altre continuerò a trovarle o a ritrovarle, tra tutti questi arrivi e partenze, spero che voi rimarrete per sempre.

Ma comunque andrà e dovunque sarò mi ricorderò di voi, perché il ricordo, quello, non si perderà.

Grazie

Ancona, 23 giugno 2020