



Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

UOC CHIRURGIA GENERALE 1

TESI DI LAUREA

CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA NEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA: FATTORI PREDITTIVI E PROGNOSTICI DELLA RISPOSTA PATOLOGICA.

RELATORE: Ch.mo Prof. Michele Valmasoni

CORRELATRICE: Ch.ma Prof.ssa Lucia Moletta

LAUREANDA: Rossella Pellettieri

ANNO ACCADEMICO 2025/2026



Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

UOC CHIRURGIA GENERALE 1

TESI DI LAUREA

CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA NEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA: FATTORI PREDITTIVI E PROGNOSTICI DELLA RISPOSTA PATOLOGICA.

RELATORE: Ch.mo Prof. Michele Valmasoni

CORRELATRICE: Ch.ma Prof.ssa Lucia Moletta

LAUREANDA: Rossella Pellettieri

ANNO ACCADEMICO 2025/202

INDICE

1. INTRODUZIONE	1
1.1. <i>TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA: UNA PANORAMICA.....</i>	<i>1</i>
1.1.1. INCIDENZA, MORTALITA' E DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA	1
1.1.2. FATTORI DI RISCHIO	2
1.1.3. PREVENZIONE	4
1.1.4. CASCATA DI CORREA.....	6
1.1.5. CLASSIFICAZIONI ISTOPATOLOGICHE.....	7
1.1.6. CLASSIFICAZIONE DI SIEWERT	8
1.1.7. PATHWAY MOLECOLARI.....	9
1.1.8. SINTOMI E DIAGNOSI.....	10
1.1.9. STADIAZIONE.....	11
1.1.10. VIE DI DISSEMINAZIONE	14
1.2. <i>TRATTAMENTO DEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA.....</i>	<i>15</i>
1.2.1. PRINCIPI GENERALI.....	15
1.2.2. RESEZIONE ENDOSCOPICA.....	15
1.2.3. CHIRURGIA NEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA	17
1.2.4. TERAPIA SISTEMICA DEL TUMORE GASTRICO LOCALMENTE AVANZATO	27
1.2.5. TERAPIA SISTEMICA DEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE NON RESECCABILE/METASTATICO.....	29
1.2.6. TARGETED THERAPY E IMMUNOTERAPIA	31
1.2.7. CURE PALLIATIVE.....	33
1.3. <i>CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA – FLOT.....</i>	<i>34</i>
1.3.1. PRINCIPI DI TERAPIA.....	34
1.3.2. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA PATOLOGICA ALLA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE.....	36
1.4. <i>FOLLOW-UP</i>	<i>38</i>
2. SCOPO DELLO STUDIO	39
3. MATERIALI E METODI.....	40
3.1. <i>DISEGNO DELLO STUDIO E SELEZIONE DELLA COORTE.....</i>	<i>40</i>
3.2. <i>VARIABILI RACCOLTE.....</i>	<i>40</i>
3.2.1. VALUTAZIONE PREOPERATORIA E STADIAZIONE DEL TUMORE	40
3.2.2. SCELTA TERAPEUTICA BASATA SU VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE.....	41
3.2.3. TERAPIA NEOADIUVANTE	42
3.2.4. CHIRURGIA	42
3.2.5. DECORSO POST-OPERATORIO	43
3.2.6. FOLLOW-UP	44
3.3. <i>VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA PATOLOGICA – RAGIONAMENTO IN DUE FASI.....</i>	<i>44</i>
3.4. <i>ANALISI STATISTICA.....</i>	<i>46</i>
4. RISULTATI	47

<i>4.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE</i>	<i>47</i>
<i>4.2. CAMBIO DI STADIO E TRG DICOTOMIZZATO</i>	<i>49</i>
<i>4.3. ANALISI DELLE VARIABILI PREDITTIVE</i>	<i>51</i>
<i>4.4. ANALISI DELLE VARIABILI ANATOMOPATOLOGICHE POST-TRATTAMENTO</i>	<i>55</i>
<i>4.5. ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA</i>	<i>60</i>
<i>4.6. REGRESSIONE LOGISTICA (FATTORI PREDITTIVI DEL TRG)</i>	<i>61</i>
5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	62
6. BIBLIOGRAFIA	71

ABSTRACT

Background

Gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma is a major global health concern, with over one million new cases diagnosed annually. Current multimodal management combines perioperative chemotherapy with curative-intent surgery. The FLOT regimen (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel) is now the most widely adopted protocol and consists of four preoperative and four postoperative cycles. Histopathological response to neoadjuvant therapy is a critical prognostic factor; moreover, identifying pretreatment clinical predictors of response may lay the groundwork for tailored therapy.

Aim of the study

To identify a reliable and reproducible parameter for assessing pathological response to FLOT neoadjuvant therapy; to identify pretreatment clinical variables and pathological features associated with a favourable response; and to analyse the correlation between the Mandard Tumor Regression Grade (TRG) and long-term oncological outcomes (Overall Survival and Disease-Free Survival).

Materials and Methods

This retrospective study included 73 patients with gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (Siewert types II and III) who received neoadjuvant FLOT chemotherapy followed by D2-lymphadenectomy resection. Pathological response was assessed using the Mandard TRG system; patients were dichotomised into good responders (TRG 1–2) and poor responders (TRG 3–4–5).

Results

The Mandard TRG showed a significant correlation with stage change (cTNM → ypTNM) ($\chi^2 = 28.03$, $p < .001$). Among pretreatment variables, Nutritional Risk Score (NRS) and clinical nodal stage (cN) were significantly associated with pathological response ($p = .043$ and $p = .019$, respectively) and emerged as independent predictors. No pretreatment histopathological variable was significantly correlated with TRG. Conversely, the main post-treatment indicators of tumour biological aggressiveness (ypT, ypN, ypTNM, histological grade, lymphovascular and perineural invasion, number of positive lymph nodes) were significantly associated with pathological response. Disease-free survival (DFS) was significantly correlated with pathological response ($p = .019$), whereas overall survival (OS) showed only a trend towards significance ($p = .178$), likely due to the limited sample size.

Conclusion

The Mandard TRG is a reliable indicator of pathological response and a valid prognostic factor for survival. Nutritional status and pretreatment nodal involvement influence pathological response. The main post-treatment markers of biological aggressiveness correlate with treatment response; therefore, expanding the systematic characterisation of these parameters on pretreatment biopsies could support the development of a predictive tool for clinical decision-making.

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

L'adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea rappresenta un problema di salute globale, con oltre 1 milione di nuovi casi ogni anno. L'approccio attuale multimodale combina chemioterapia perioperatoria e chirurgia resettiva. Ad oggi, il regime FLOT (5-fluorouracile, leucovorina, oxaliplatino, docetaxel) è il più utilizzato e prevede 4 cicli preoperatori e 4 postoperatori. La risposta istologica alla terapia neoadiuvante è un fattore prognostico critico. Inoltre, l'individuazione di fattori clinici pretrattamento predittivi della risposta può costituire la base di una terapia mirata.

Scopo dello studio

Individuare un parametro affidabile e riproducibile indicatore della risposta anatomopatologica alla terapia neoadiuvante FLOT; identificare variabili cliniche pretrattamento e anatomopatologiche associate ad una migliore risposta patologica; analizzare la correlazione tra TRG secondo Mandard e outcome oncologici a lungo termine (Overall Survival e Disease-Free Survival).

Materiali e Metodi

Studio retrospettivo su una coorte di 73 pazienti con adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea (tipi 2 e 3 secondo Siewert), sottoposti a chemioterapia neoadiuvante FLOT e successiva chirurgia resettiva D2. La risposta patologica alla terapia è stata valutata utilizzando il sistema TRG secondo Mandard, distinguendo la coorte in due gruppi: TRG 1-2 (buona risposta) e TRG 3-4-5 (risposta insufficiente).

Risultati

Il TRG secondo Mandard è risultato significativamente correlato alla variazione di stadio (cTNM → ypTNM) ($\chi^2=28.03$, $p<.001$). Tra le variabili precliniche, il Nutritional Risk Score (NRS) e lo stadio linfonodale clinico (cN) hanno mostrato una

correlazione significativa con la risposta patologica (rispettivamente, $p = .043$ e $p = .019$) e sono risultati fattori predittivi indipendenti della risposta. Nessuna delle variabili anatomopatologiche pretrattamento ha mostrato una correlazione significativa con il TRG. Al contrario, i principali indicatori di aggressività biologica tumorale sul pezzo operatorio (ypT, ypN, ypTNM, grading istologico, invasione linfovaskolare e perineurale, numero di linfonodi metastatici) sono risultati associati alla risposta patologica alla terapia neoadiuvante.

La sopravvivenza libera da malattia (DFS) è risultata correlata alla risposta patologica ($p = .019$), mentre la correlazione con la sopravvivenza globale (OS) ha mostrato solo una tendenza alla significatività statistica ($p = .178$), verosimilmente per la limitata numerosità del campione.

Conclusioni

Il TRG secondo Mandard è un indicatore affidabile della risposta patologica e un valido fattore prognostico di sopravvivenza. Lo stato nutrizionale e il coinvolgimento linfonodale pretrattamento influenzano la risposta patologica. I principali indicatori di aggressività biologica post-trattamento correlano con la risposta alla terapia; pertanto, l'ampliamento della caratterizzazione sistemica di tali parametri sulla biopsia pretrattamento potrebbe consentire la costruzione di un tool predittivo come supporto decisionale.

1. INTRODUZIONE

1.1. TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA: UNA PANORAMICA

1.1.1. INCIDENZA, MORTALITA' E DISTRIBUZIONE GEOGRAFICA

Nonostante il declino dell'incidenza e della mortalità negli ultimi decenni, il tumore gastrico e della giunzione gastroesofagea rimane tra i più importanti problemi di salute in oncologia: nel 2020 era il quinto tumore maligno per incidenza, con approssimativamente 1.1 milioni di nuovi casi, e la quarta causa di mortalità oncologica, con circa 800000 morti. (1)

A livello globale, l'incidenza e la mortalità del cancro dello stomaco aumentano con l'avanzare dell'età e sono piuttosto rare in persone under 45 di entrambi i sessi. Rispetto alle donne, l'incidenza negli uomini è circa il doppio. Esiste una considerevole variabilità geografica nella sua incidenza. Circa il 75% dei nuovi casi e dei decessi sono riscontrati in Asia. Nel 2020, negli uomini il tumore dello stomaco è stato il più frequentemente diagnosticato in 7 paesi in Asia e la principale causa di morte correlata a cancro in 10 paesi in Asia e America Centrale. Viceversa, l'incidenza e la mortalità in Nord America e in Europa sono ampiamente crollate negli ultimi decenni, mentre nella prima metà del XX secolo era la principale causa di morte correlata a cancro in questi paesi. (1) (*Figura 1*) In Italia, nel 2024 si stimavano circa 14500 nuovi casi ogni anno e il tumore gastrico si collocava al quinto posto come incidenza negli uomini e al sesto posto nelle donne. In generale, la sopravvivenza nei pazienti con tumore gastrico è bassa. A livello globale, la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 20-30%, con l'eccezione di Giappone e Corea, che si attestano rispettivamente al 69% e 67%. Questa differenza è spiegata in parte dalla diagnosi precoce in Asia Orientale, ottenuta dall'implementazione dei programmi di screening. Inoltre, le differenze nella biologia e nei sottotipi del tumore potrebbero in parte contribuire alla differenza del tasso di mortalità. (2)

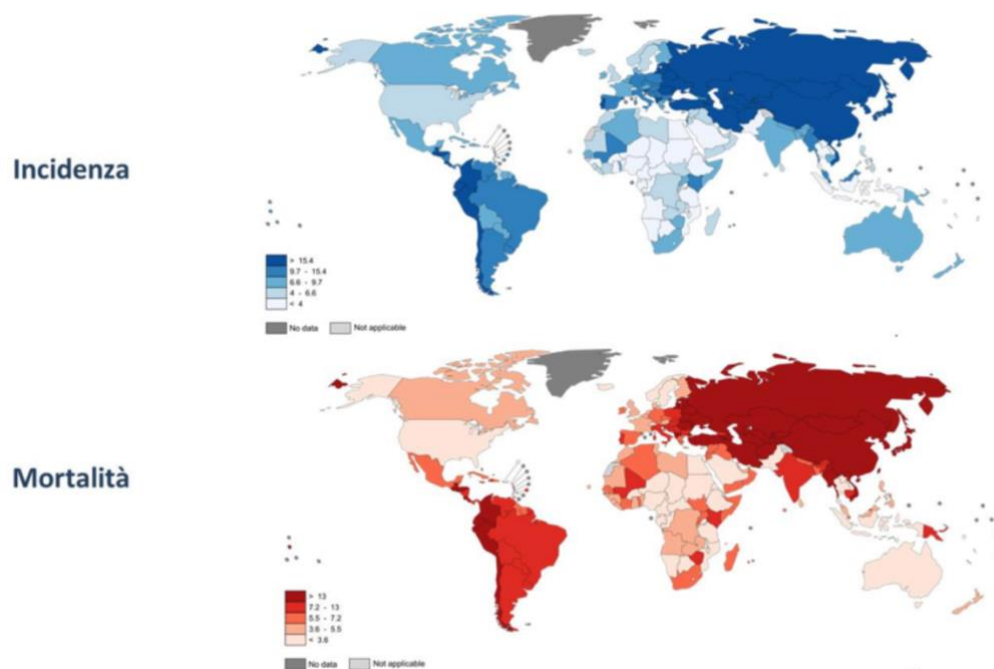


Figura 1: Distribuzione globale dell'incidenza (in blu) e della mortalità (in rosso) del carcinoma gastrico. Fonte: GLOBOCAN 2020.

1.1.2. FATTORI DI RISCHIO

Il tumore dello stomaco è una neoplasia multifattoriale. Alcuni fattori di rischio sono non modificabili, come l'età avanzata, il sesso maschile, l'etnicità e i fattori genetici. Viceversa, fattori modificabili possono includere l'infezione da *Helicobacter pylori*, il microbiota gastrointestinale, fattori nutrizionali e lo stile di vita. (2)

L'infezione cronica da *Helicobacter pylori* è la causa principale di sviluppo del cancro dello stomaco e correla al 90% circa dei tumori dello stomaco non cardiaci, per questo la sua eradicazione riduce significativamente l'incidenza dei tumori gastrici. La prevalenza dell'infezione da *H. pylori* supera il 50% nella popolazione globale, tuttavia meno del 5% dei soggetti infetti manifesta effettivamente il cancro gastrico: questo è dovuto probabilmente alla variabilità di fattori genetici sia dell'infetto sia del patogeno, all'età nel momento dell'infezione e a fattori ambientali. (3) L'infezione si contrae frequentemente durante l'infanzia e generalmente si mantiene asintomatica per tutta la

vita. Dal 1994, *H. pylori* è classificato come carcinogeno di classe I dalla World Health Organization (WHO). Il patogeno adotta due meccanismi principali nel processo oncogenico: una reazione infiammatoria indiretta sulla mucosa gastrica e una modificazione epigenetica diretta sulle cellule epiteliali gastriche. La presenza di severa infiammazione tissutale e di lesioni preneoplastiche e neoplastiche a livello dello stomaco distale sembra associata all'espressione dei geni *cagA* e *vacA* da parte di *H. pylori*. Inoltre, l'infezione impatta sul microambiente tissutale gastrico, promuovendo la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT). (4) In modo simile, anche il virus Epstein-Barr è responsabile di un aumento di incidenza del tumore dello stomaco, infatti circa il 10% dei pazienti con la neoplasia è EBV-positivo. Non esistono sufficienti evidenze riguardo il ruolo eziologico del virus sullo sviluppo del tumore. (5)

La storia familiare è uno dei fattori di rischio più cruciali del tumore dello stomaco. Nonostante ciò, la maggior parte dei tumori dello stomaco è sporadico, solo il 10% mostra effettivamente una correlazione familiare. Il tumore gastrico diffuso ereditario (HDGC) è una sindrome ereditaria autosomica dominante caratterizzata da un rischio di circa il 70% e il 56%, rispettivamente negli uomini e nelle donne, di sviluppare un carcinoma gastrico diffuso nel corso della propria vita. Tale sindrome è correlata in circa il 40% dei casi alla mutazione del gene *CDH1* codificante per E-caderina, una proteina transmembrana coinvolta nel mantenimento della polarità cellulare e della morfologia tissutale fisiologica. Il restante 60% dei casi è correlato a mutazioni germinali di altri geni, tra cui *CTNNA1*. La gastrectomia profilattica in portatori della mutazione *CDH1* si è dimostrata efficace nel prevenire il tumore dello stomaco, spesso individuando lesioni precoci non precedentemente diagnosticate. (6)

La correlazione tra fattori dietetici e il rischio di cancro dello stomaco è stata ampiamente studiata: secondo l'American Institute for Cancer Research (AIRC), frutta e verdura si confermano come fattori protettivi, così come l'apporto di fibre, capaci di ridurre la concentrazione intragastrica di nitriti carcinogenici. L'assunzione di carni processate, sale e cibi affumicati influenza negativamente il rischio neoplastico a causa dell'interazione tra i cancerogeni e le cellule epiteliali gastriche, provocando mutazioni

nei geni e nella loro espressione. In particolare, i nitriti alimentari hanno dimostrato una significativa rilevanza sul rischio di sviluppare cancro gastrointestinale. (7)

Tra i vari comportamenti a rischio, l'impatto del consumo di alcol e del fumo di sigaretta sull'incidenza del tumore dello stomaco è fortemente riconosciuto. Il fumo di sigaretta è associato a un aumento del rischio di tumore gastrico, anche nei soggetti che non consumano alcol. (7) Gli studi dimostrano che chi ha smesso di fumare sigarette da almeno 10 anni ha un rischio molto minore rispetto agli attuali fumatori, pur presentando comunque un rischio maggiore rispetto a chi non ha mai fumato. L'associazione tra introito alcolico e il cancro gastrico è stata studiata in una popolazione coreana esprimente il genotipo ALDH2: si è dimostrata una maggiore probabilità di sviluppo neoplastico in attuali/ex bevitori rispetto a chi beve occasionalmente/non beve. (8)

La gastrite cronica è nota per essere un fattore di rischio per il tumore gastrico. La persistente infiammazione dello stomaco causa un quadro di atrofia ossintica, che gioca un ruolo centrale nella formazione di polipi ed adenomi. L'ipergastrinemia, che può risultare da atrofia ossintica, mutazioni nonsense delle pompe protoniche o un uso prolungato di PPI, sembra essere il più comune fattore carcinogenico. (9)

Infine, la chirurgia dello stomaco, specialmente interventi quali la gastrectomia parziale e il bypass gastrico, altera la struttura e la funzione dell'organo, impattando negativamente su fattori come l'acidità gastrica, il reflusso biliare e la composizione del microbiota, determinando un aumento del rischio di tumore dello stomaco. Sono, infatti, riportati casi di tumore dello stomaco a 10 anni dall'intervento di chirurgia bariatrica. (9)

1.1.3. PREVENZIONE

Uno degli ostacoli principali nella gestione del cancro gastrico nei paesi occidentali è la diagnosi tardiva, dovuta alla presenza di sintomi aspecifici nelle fasi iniziali della malattia e alla assenza di un programma di screening, insieme a fattori socioeconomici, culturali e alla disparità geografica nell'accesso agli strumenti di diagnosi. Oltre ai

costi proibitivi dei metodi di screening diretti, quali l'endoscopia e l'imaging, questi sistemi spesso falliscono nell'individuare lesioni precancerose. Per questo, spesso il tumore viene diagnosticato in uno stadio già avanzato/metastatico. (10) Oggi, gli obiettivi principali sono la prevenzione, l'individuazione di pazienti con lesioni precancerose e la diagnosi precoce per ridurre l'incidenza e la mortalità.

Poiché la gastrite da *H. pylori* è il principale fattore di rischio per lo sviluppo del tumore dello stomaco, si è dimostrato che la sua eradicazione dia beneficio nel ridurre l'incidenza di malattia. Uno studio del 2008 ha mostrato l'efficacia profilattica dell'eradicazione di *H. pylori* sullo sviluppo del cancro gastrico dopo la resezione endoscopica di un tumore early stage. (11) Programmi di eradicazione su larga scala sono adottati oggi in paesi ad alta incidenza di tumore, grazie al rapporto costo-beneficio positivo.

Idealmente, un test di screening dovrebbe individuare soggetti ad alto rischio e lesioni precancerose. I biomarker convenzionali del tumore gastrico - CEA, CA19.9, CA 12-5 - hanno una scarsa sensibilità e specificità per la diagnosi precoce, per questo si stanno cercando nuovi marker per le lesioni precancerose. In particolare, il GastroPanel include il pepsinogeno I e II, la gastrina 17 e la sierologia di *H. pylori* e dimostra una sensibilità del 39,9% e una specificità del 93,4% nell'individuazione di lesioni precoci. Nello specifico, il rapporto sierico PG1/PG2 si riduce con la progressione della gastrite, infatti il pepsinogeno I è meno prodotto dal fondo gastrico per via della gastrite atrofica, mentre il pepsinogeno II resta invariato. La gastrina 17, invece, è secreta dalle cellule G e dipende dall'acidità gastrica. (12)

Il Giappone e la Corea del Sud sono i paesi guida per l'implementazione di screening di massa. Le loro linee guida raccomandano l'esecuzione di una endoscopia ogni 2 anni in soggetti asintomatici di età compresa tra 50 e 75 anni. La sostituzione dello screening radiografico con quello endoscopico ha mostrato ampi benefici, con una riduzione del tasso di mortalità correlata al tumore gastrico (5.0/anno versus 2.1/anno). L'endoscopia è il gold standard per la valutazione della mucosa gastrica, tuttavia può essere indirizzata solo alla popolazione a rischio a causa dei costi proibitivi, per cui nei paesi occidentali non è vantaggiosa sul piano costo-beneficio in soggetti asintomatici.

Tuttavia, si dimostra vantaggiosa nella sorveglianza di pazienti con lesioni precancerose.

Ulteriori interventi preventivi sono indirizzati alla promozione di uno stile di vita sano: l'aggiustamento della dieta (maggiore consumo di frutta e verdura e limitato uso di sale e cibi processati), la riduzione dell'introito di alcol e l'interruzione dell'abitudine tabagista dimostrano un grande beneficio nella prevenzione dello sviluppo del tumore dello stomaco.

1.1.4. CASCATA DI CORREA

L'insorgenza dell'adenocarcinoma gastrico di tipo intestinale è preceduto da un lungo processo precanceroso:

- I. Gastrite. La lamina propria gastrica è infiltrata da neutrofili polimorfonucleati e leucociti, generalmente come conseguenza di un'infezione da *H. pylori*. La gastrite può rimanere non-atrofica oppure progredire nella sua severità, danneggiando le ghiandole gastriche fino alla loro scomparsa.
- II. Atrofia. I foci di atrofia sono generalmente presenti nell'antro e nel fondo gastrico, con la tendenza a progredire. Possono associarsi a fibrosi della lamina propria. Un buon indicatore del grado di atrofia è la concentrazione sierica di pepsinogeno I.
- III. Metaplasia intestinale. Questa lesione comporta un'alterazione fenotipica dal fisiologico epitelio della mucosa gastrica al fenotipo intestinale, con la sostituzione delle ghiandole originali con quelle metaplastiche.
- IV. Displasia. Anche nota come neoplasia intraepiteliale, è caratterizzata da un fenotipo neoplastico sia per la morfologia cellulare che per l'organizzazione architetturale. L'epitelio displastico mostra nuclei ingranditi, ipercromatici e sovrapposti, mentre le cellule restano localizzate nei limiti della membrana basale. La displasia si distingue in basso grado e alto grado.

V. Adenocarcinoma gastrico.

Una strategia preventiva di successo si basa sull'identificazione dei diversi stadi della cascata carcinogenica. (13) L'individuazione dell'infiammazione della mucosa gastrica e l'eradicazione di *H. pylori* sono le principali strategie per prevenire una evoluzione verso quadri neoplastici.

1.1.5. CLASSIFICAZIONI ISTOPATOLOGICHE

Circa il 90% dei tumori gastrici sono adenocarcinomi. Altre neoplasie maligne rare che interessano lo stomaco sono i tumori stromali gastrointestinali (GIST), i linfomi e i tumori neuroendocrini (NET). In base alla profondità della lesione, la neoplasia dello stomaco si distingue in early gastric cancer (EGC) e advanced gastric cancer (AGC). L'EGC interessa la mucosa e sottomucosa (T1), indipendentemente dalle dimensioni della neoplasia e dal coinvolgimento linfonodale, e presenta una sopravvivenza a 5 anni del 90%. L'AGC interessa strati più profondi (T2-4) e ha una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 7% e il 27%. Sul piano delle caratteristiche macroscopiche dell'early gastric cancer, la classificazione di Parigi lo distingue in tipi: I protrudente, IIa elevato, IIb piatto, IIc depresso, III escavato. Riguardo la classificazione macroscopica dell'advanced gastric cancer, la classificazione di Bormann lo distingue in quattro sottotipi: tipo I (polipoide/vegetante), tipo II (ulcerato con bordi netti), tipo III (ulcerato-infiltrante), tipo IV (infiltrante diffuso). (14)

Nel tempo è stato proposto un gran numero di classificazioni istopatologiche per il tumore gastrico. Le più comunemente utilizzate nei paesi occidentali sono le classificazioni di Lauren e della World Health Organization (WHO). Nei paesi orientali è particolarmente usata la classificazione della Japanese Gastric Cancer Association (JGCA), simile alla quinta edizione della classificazione sec. WHO. La classificazione di Lauren (1965) distingue due tipi di tumore gastrico: il tumore gastrico intestinale e il tumore gastrico diffuso. Il primo è costituito da strutture tubulari o papillari, il secondo da cellule tumorali poco coese ed infiltranti, che possono o meno presentare la morfologia ad anello con castone. Tumori presentanti sia caratteristiche intestinali

sia diffuse sono definiti tumori misti secondo Lauren. Secondo la classificazione WHO (V edizione, 2019), si individuano 5 tipi di adenocarcinoma gastrico (tubulare, papillare, mucinoso, poco coeso, misto), oltre a forme più rare (tumore gastrico con stroma linfoide, adenocarcinoma micropapillare, carcinoma non differenziato, etc.). (15)

1.1.6. CLASSIFICAZIONE DI SIEWERT

Un tumore localizzato nell'esofago distale o nello stomaco prossimale è generalmente definito come tumore della giunzione gastroesofagea. Secondo l'VIII edizione della Classificazione dei Tumori Maligni TNM, l'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (GEJ) ha un epicentro situato entro 5 cm dalla giunzione gastroesofagea e con estensione a livello esofageo. (16) Negli ultimi anni la sua incidenza è in rapida crescita nei paesi occidentali. (17) I principali fattori di rischio sono in parte condivisi con quelli dell'adenocarcinoma esofageo, tra cui la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), l'obesità e il fumo di sigaretta, e in parte con quelli dell'adenocarcinoma gastrico, come l'infezione da *H. pylori* e i fattori dietetici. L'adenocarcinoma è distinto in tre sottotipi secondo la classificazione Siewert, basata sulla localizzazione dell'epicentro tumorale, che determina differenti approcci terapeutici:

- I tumori Siewert tipo I sono localizzati tra 1 e 5 cm al di sopra della GEJ, generalmente associati ad esofago di Barrett e originanti nell'esofago distale.
- I tumori Siewert tipo II sono situati tra 1 cm sopra e 2 cm sotto la GEJ, considerati veri tumori del cardias gastrico.
- I tumori Siewert tipo III sono tumori localizzati tra 2 e 5 cm al di sotto della GEJ, con possibile invasione dell'esofago, considerati tumori gastrici sottocardiali. (18)

Una caratteristica clinicamente rilevante dell'adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea è che le sue vie di drenaggio linfatico interessano sia il mediastino sia la cavità addominale. Per scegliere il trattamento ottimale, bisogna identificare con precisione la localizzazione della neoplasia, perché questa influenza il pattern di

metastatizzazione linfonodale. (16) Dunque, sono da considerare: l'estensione della linfadenectomia, il tipo di esofagectomia e gastrectomia, e l'eventuale dissezione dei linfonodi para-aortici (PAND).

1.1.7. PATHWAY MOLECOLARI

Grazie ai recenti progressi dell'analisi genomica, sono stati identificati nuovi biomarcatori rilevanti per la diagnosi, il trattamento e la prognosi del tumore gastrico. Nel 2014, il programma The Cancer Genome Atlas (TCGA) ha suddiviso il tumore gastrico in quattro sottotipi: Epstein Barr Virus-positivo, con alta instabilità dei microsatelliti (MSI), con stabilità genomica (GS), con instabilità cromosomica (CIN). (19) In particolare, si è evidenziato il ruolo cruciale di alcune vie di segnale intracellulare nei processi di tumorigenesi, progressione tumorale, metastatizzazione e risposta terapeutica dell'adenocarcinoma gastrico. Queste vie di segnale appaiono particolarmente amplificate nel sottotipo CIN. Tra queste, ricoprono un ruolo centrale le molecole coinvolte nelle vie dei fattori di crescita (ad esempio il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano, HER-2), i regolatori del ciclo cellulare e dell'apoptosi (come la proteina tumorale p53), i fattori di adesione cellulare (quali la E-caderina), i modulatori dei checkpoint immunitari, come PD-1 e il suo ligando PD-L1, oltre ad altre molecole rilevanti per i processi legati al DNA, RNA, esosomi o alle modificazioni epigenetiche. (20) Circa il 10-20% dei pazienti con tumore gastrico è HER-2 positivo. Nel 2010, la fase 3 dello studio clinico sul Trastuzumab nel tumore gastrico ha mostrato che la co-somministrazione dell'anticorpo monoclonale legante HER-2 e dei chemioterapici standard (cisplatino, capecitabina, 5-fluorouracile) ha migliori outcome terapeutici rispetto alla sola chemioterapia. (21)

Allo stesso tempo, l'immunoterapia con gli inibitori di PD-1 si è dimostrata efficace nel trattamento del tumore gastrico. Uno studio del 2010 ha mostrato un'espressione aumentata di PD-L1 nel 59,3% di pazienti con tumore dello stomaco. (22) La sua espressione nel carcinoma gastrico viene valutata mediante l'immunoistochimica (IHC) ed espressa tramite il Combined Positive Score (CPS): un campione viene

considerato PD-L1- positivo se presenta un CPS ≥ 1 . Nei principali trial clinici, un valore di PD-L1 CPS > 5 è risultato associato a benefici in termini di sopravvivenza dal trattamento con Nivolumab in co-somministrazione con la chemioterapia standard. (22)

L'infezione da *H. pylori* può promuovere l'accumulo di mutazioni del gene TP53- in particolare metilazioni aberranti del DNA- che risulta mutato nel 50% dei tumori gastrici. Dunque, il targeting delle vie di segnale associate a p53 può costituire una strategia terapeutica. (20)

L'instabilità dei microsatelliti (MSI) è un marker di instabilità genetica e si presenta nel 15-20% dei casi di tumore gastrico. Gli studi evidenziano una forte associazione tra i tumori MSI-H e l'assenza di metastasi linfonodali ($p < .001$), determinando dunque un potenziale outcome clinico migliore. (23)

1.1.8. SINTOMI E DIAGNOSI

Il tumore gastrico precoce è generalmente asintomatico e l'80% dei casi è diagnosticato in fasi avanzate, con una prognosi peggiore. I sintomi del cancro gastrico avanzato sono inizialmente aspecifici e il paziente lamenta perdita di peso e persistente dolore addominale. Il sanguinamento gastrointestinale occulto, talvolta associato ad anemia da deficienza di ferro, è un altro sintomo frequente, mentre melena ed ematemesi si riscontrano in meno del 20% dei casi. Altri sintomi aspecifici sono dispepsia, disfagia, astenia, nausea e vomito. I pazienti possono presentare anche segni e sintomi di malattia metastatica, con linfadenopatie diffuse. Più raramente si presentano sintomi correlati alla crescita della massa tumorale, come la fistola gastrocolica o l'ostruzione intestinale meccanica. (24) I soggetti con multipli fattori di rischio o con sintomi indicativi, devono essere sottoposti ad indagini diagnostiche. Biomarcatori come CA19.9, CEA o CA-125 potrebbero essere elevati, ma hanno scarso valore diagnostico per la loro bassa sensibilità e specificità. Inoltre, è possibile riscontrare in questi pazienti un calo del rapporto pepsinogeno I/II. (25) Tuttavia, ad oggi, il gold standard per la diagnosi del tumore gastrico è l'esofagogastroduodenoscopia (EGDS), un esame

altamente sensibile e specifico, specialmente se associato alla biopsia tissutale per l'analisi istologica. (26) Una singola biopsia ha una sensibilità di circa il 70% per la diagnosi, aumentata fino al 98% dopo 7 biopsie eseguite lungo i margini e la base della lesione ulcerata. Dunque, le raccomandazioni prevedono l'esecuzione di 5-8 biopsie endoscopiche per garantire un'adeguata rappresentazione del tumore, l'applicazione dei criteri secondo WHO e la ricerca dell'espressione molecolare di HER-2, PD-L1 e MSI-H per la terapia mirata. (27)

1.1.9. STADIAZIONE

La prognosi dell'adenocarcinoma gastrico è correlata allo stadio del tumore determinato al momento della diagnosi, secondo i criteri dell'VIII edizione del sistema TNM (Tumor-Node-Metastasis) proposto dalla American Joint Cancer Committee/Union Internationale Contre le Cancer (AJCC/UICC). (26) (*Tabella I*) Il sistema si basa sulla profondità dell'invasione tumorale (T), il coinvolgimento linfonodale (N), la presenza o meno di metastasi (M). In particolare, si utilizzano tre sistemi distinti di stadiazione: la stadiazione clinica pretrattamento (cTNM), la stadiazione patologica post-intervento chirurgico (pTNM) e la stadiazione patologica dopo la resezione successiva a terapia neoadiuvante (ypTNM). (28) Secondo l'VIII edizione, l'invasione tumorale si distingue in tre gruppi: invasione superficiale (cT1/cT2), invasione profonda (cT3/cT4a) e invasione delle strutture adiacenti non resecabili (cT4b). Lo stadio cT4b rientra nel gruppo prognostico cIVA anche in assenza di metastasi. Inoltre, la categoria N è distinta in cN0 (assenza di coinvolgimento linfonodale) e cN+ (presenza di coinvolgimento linfonodale, indipendentemente dal numero di linfonodi). (28) La stadiazione clinica cTNM fornisce importanti informazioni diagnostiche e orienta nella scelta dell'approccio terapeutico ottimale. La sua appropriatezza si basa sul ricorso a numerosi strumenti diagnostici.

Tumore primitivo (T)	
Tx	Il tumore primitivo non può essere valutato
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ: tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria
T1	Il tumore invade la lamina propria, la muscolaris mucosae o la sottomucosa
T1a	Il tumore invade la lamina propria o la muscolaris mucosae
T1b	Il tumore invade la sottomucosa
T2	Il tumore invade la muscolaris propria
T3	Il tumore penetra la sottosierosa senza invasione del peritoneo viscerale o delle strutture adiacenti
T4	Il tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale) o le strutture adiacenti
T4a	Il tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale)
T4b	Il tumore invade le strutture adiacenti
Linfonodi regionali (N)	
Nx	I linfonodi regionali non sono valutabili
N0	Non evidenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi in 1-2 linfonodi regionali
N2	Metastasi in 3-6 linfonodi regionali
N3	Metastasi in ≥ 7 linfonodi regionali
N3a	Metastasi in 7-15 linfonodi regionali
N3b	Metastasi in ≥ 16 linfonodi regionali
Metastasi a distanza (M)	
M0	Assenza di metastasi
M1	Metastasi a distanza

Tabella 1: Classificazione TNM (VIII edizione) proposta dall'American Joint Cancer Committee/Union International Contre le Cancer (AJCC/UICC) del carcinoma gastrico. Fonte: fondazione Aiom.

L'ecografia endoscopica (EUS) definisce l'estensione distale e prossimale del tumore e il coinvolgimento linfonodale perigastrico. La sensibilità di EUS è operatore-dipendente (l'accuratezza varia dal 57% al 88% per la stadiazione cT, dal 30% al 90% per cN), inoltre la limitata visibilità e profondità dello strumento impediscono un'approfondita valutazione dei linfonodi distanti. (29) Pertanto, EUS è raccomandata in caso di sospetto di cancro gastrico precoce per definire potenziali approcci endoscopici oppure per distinguere tumori precoci da tumori localmente avanzati (T3 o T4). (29) Inoltre, EUS è meno utile per la stadiazione dei tumori dell'antro.

La tomografia computerizzata (TC) di torace, addome e pelvi è l'esame di prima linea per la stadiazione clinica, con una accuratezza totale variabile (43%-82%) per la valutazione della profondità di invasione. La TC valuta la localizzazione, la

dimensione e la morfologia del tumore, la profondità dell'invasione tumorale e l'eventuale coinvolgimento linfonodale. (26)

D'altro canto, rispetto alla TC, la Tomografia a Emissione di Positroni (PET) mostra una maggiore specificità (92% vs 62%), ma una minore sensibilità (56% vs 68%) nell'individuare il coinvolgimento linfonodale. (30) La PET con 18F-FDG presenta diverse limitazioni. Ha una bassa risoluzione spaziale, quindi non è adatta per valutare malattia locoregionale e metastasi inferiori a 1 cm. Inoltre, gli adenocarcinomi mucinosi, a cellule ad anello con castone e scarsamente differenziati mostrano una minore captazione del tracciante. In più, fattori come infiammazione o infezione possono dare falsi positivi. Le linee guida non ne raccomandano l'uso routinario. (27) Nonostante l'ecoendoscopia e la tomografia computerizzata rimangano gli esami di prima linea per la stadiazione tumorale, la risonanza magnetica (RMI) ha mostrato un importante ruolo clinico nel definire lo stadio preclinico e la risposta alla terapia, particolarmente in pazienti che non tollerano il mezzo di contrasto iodato, con carcinosi peritoneale o con minime lesioni epatiche metastatiche. (31)

La TC ha come principale limite la difficoltà nel rilevare forme iniziali di disseminazione peritoneale. Per questo motivo, la laparoscopia diagnostica con lavaggio peritoneale per la ricerca di cellule maligne è raccomandata in tutti i casi di carcinoma gastrico in stadio IB-III, considerati potenzialmente resecabili, al fine di escludere una patologia metastatica peritoneale. L'accuratezza nel rilevare carcinosi peritoneale è molto elevata, con una sensibilità dell'84,6% e una specificità del 100%. (27) Le metastasi peritoneali sono descritte secondo il Peritoneal Cancer Index (PCI), che correla strettamente con la prognosi e quantifica distribuzione e dimensioni degli impianti tumorali. Secondo questo sistema, l'addome viene suddiviso in 9 regioni, a cui si aggiungono 4 regioni enteriche. Per ciascuna regione si considera l'impianto tumorale di dimensioni maggiori, a cui viene assegnato un punteggio da 0 a 3 (0= assenza di impianti; 1= <0,5 cm; 2= 0,5–5 cm; 3= >5 cm). (32) Diversi studi recenti hanno dimostrato che la RMI offre una sensibilità e una specificità superiori rispetto alla TC nella rilevazione delle metastasi peritoneali. (31)

1.1.10. VIE DI DISSEMINAZIONE

Il tumore gastrico può estendersi per contiguità oltre la sierosa, infiltrando il grasso perigastrico, i legamenti adiacenti e talvolta gli organi circostanti. Lo stadio clinico T4b è definito dalla presenza di invasione diretta di organi adiacenti. La disseminazione linfatica è la modalità più comune di disseminazione per il tumore gastrico e occorre nel 74-88% dei pazienti con la neoplasia. Il drenaggio linfatico dipende dalla sede del tumore primitivo e ha un andamento complesso e multidirezionale. (28) Oltre alla disseminazione linfatica, la più frequente, le cellule tumorali possono sfruttare molte altre vie di diffusione. Attraverso la penetrazione del peritoneo, i carcinomi gastrici possono diffondersi nella cavità peritoneale. Circa il 50% dei pazienti con tumori che infiltrano almeno lo strato muscolare ($\geq T2$) presenta già diffusione peritoneale alla diagnosi. I reperti radiologici suggestivi di carcinosi peritoneale includono ascite, noduli o placche peritoneali, ispessimento irregolare del peritoneo, strie del grasso intra-addominale. (33) La prognosi dei pazienti con citologia peritoneale positiva (CY+) in assenza di disseminazione macroscopica è sfavorevole. Il beneficio in termini di sopravvivenza della gastrectomia in questi casi non è stato dimostrato. Tuttavia, alcune analisi retrospettive suggeriscono una prognosi migliore quando la citologia positiva si negativizza dopo la chemioterapia neoadiuvante. (28)

La diffusione ematogena del tumore gastrico dipende da caratteristiche intrinseche delle cellule tumorali e dalla loro interazione con il microambiente, che favorisce la formazione di una “nicchia pre-metastatica”, da cui le cellule invadono la matrice extracellulare, entrano nei vasi e si diffondono a distanza. Poiché il drenaggio venoso gastrico confluisce nel sistema portale, il fegato è la sede metastatica più frequente. Le linee guida raccomandano l'esecuzione della TC e talvolta della PET-TC; tuttavia, la RMI epatica ha mostrato una sensibilità superiore, soprattutto per lesioni <10 mm. (28)

L'invasione venosa extramurale (EVI) è definita come la presenza di cellule tumorali nei vasi oltre la muscolare propria. È principalmente una diagnosi istologica, ma può essere identificata anche alla TC. È spesso associata a invasione perineurale, linfatica e periarteriosa. (33) Non è inclusa nel sistema AJCC, ma rappresenta un importante

fattore prognostico negativo, correlato a maggiore rischio di recidiva e ridotta sopravvivenza. (28)

1.2. TRATTAMENTO DEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA

1.2.1. PRINCIPI GENERALI

Le linee guida nazionali raccomandano che le decisioni terapeutiche nei pazienti con carcinoma gastrico siano prese attraverso un approccio multidisciplinare, che coinvolga specialisti delle diverse discipline, tra cui gastroenterologia, radiologia, anatomia patologica, oncologia medica, chirurgia, radioterapia. La scelta del trattamento si basa sia sulle caratteristiche della malattia (stadiazione, aspetto endoscopico, istologia, espressione molecolare, invasione tissutale) sia sulle caratteristiche del paziente, quali la fitness e la preferenza di trattamento. La chirurgia rappresenta tuttora l'unico trattamento potenzialmente curativo per il carcinoma gastrico. Tuttavia, nei pazienti con malattia resecabile, la chemioterapia perioperatoria o adiuvante e la chemioradioterapia, associate a una dissezione linfonodale estesa, migliorano i risultati clinici. (34) Nessuna di queste strategie si è dimostrata chiaramente superiore alle altre, ma tutte contribuiscono a un incremento della sopravvivenza di circa il 15% rispetto alla sola chirurgia. Nonostante il trattamento radicale, oltre la metà dei pazienti va incontro a recidiva locale o metastatica, oppure riceve la diagnosi in fase già avanzata. Di conseguenza, la sopravvivenza mediana raramente supera i 12 mesi e, nei pazienti metastatici, la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 10%. (2)

1.2.2. RESEZIONE ENDOSCOPICA

L'indicazione alla resezione endoscopica per il trattamento del tumore gastrico precoce si basa essenzialmente su due fattori: il basso rischio di metastasi linfonodali e la

possibilità di ottenere una resezione en bloc. (12) Ad oggi, la resezione endoscopica è diventata lo standard of care per il tumore gastrico con basso rischio di metastasi linfonodale, secondo alcuni criteri di inclusione clinico-patologici:

- Tumori intramucosali (pT1a) differenziati senza ulcere, di qualunque dimensione;
 - Tumori intramucosali (pT1a) ulcerati, ≤ 3 cm;
 - Tumori pT1a, poco differenziati o indifferenziati, senza ulcere, ≤ 2 cm;
 - Tumori con invasione sottomucosale ≤ 500 μm (pT1b), differenziati, ≤ 3 cm.
- (35)

Dopo aver valutato le condizioni cliniche del paziente, le caratteristiche della lesione e l'esperienza dell'endoscopista, qualora sia indicata una resezione endoscopica, la scelta deve ricadere tra la resezione mucosale endoscopica (EMR) e la dissezione sottomucosale endoscopica (ESD).

- La EMR consiste nel sollevamento della lesione dalla muscolaris propria mediante l'iniezione di un agente di lifting (frequentemente una soluzione fisiologica), seguito dalla resezione tramite ansa metallica con elettrocoagulazione ad alta frequenza. (35) Nonostante i miglioramenti tecnici (anse più performanti, tecnica con cappuccio e approccio underwater), l'EMR presenta tassi di resezione en bloc significativamente inferiori rispetto all'ESD per lesioni di dimensioni superiori a 10 mm. Dunque, le linee guida indicano la ESD come tecnica di prima scelta. (36)
- La ESD è una tecnica mininvasiva che permette di ottenere una resezione en bloc in $>90\%$ dei casi, un basso tasso di recidiva ($<5\%$) e un rischio di sanguinamento post-operatorio sovrapponibile a quello della EMR. Questa procedura è sempre indicata per lesioni di dimensioni $>2\text{cm}$ con un rischio di complicanze accettabile. Dal punto di vista tecnico, la dissezione sottomucosale endoscopica prevede la marcatura della mucosa sana attorno alla lesione per delimitare i margini, il sollevamento della lesione attraverso un agente a lunga durata e l'incisione della mucosa circostante. Il sollevamento consente di proteggere lo strato muscolare da danni meccanici e termici durante

l'incisione. Successivamente, si procede alla dissezione dello strato sottomucoso sotto la lesione, spesso con l'ausilio di un cappuccio distale, permettendo una resezione completa e controllata. I principali svantaggi associati sono l'aumentato rischio di perforazione della parete e la maggiore durata della procedura. (35)

1.2.3. CHIRURGIA NEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA

La chirurgia rappresenta il trattamento principale e l'unica opzione potenzialmente curativa in tumori gastrici cT1b-T4, nonché nei casi in cui l'approccio endoscopico non sia efficace. (37) Le principali opzioni chirurgiche sono la gastrectomia subtotale (o distale) e la gastrectomia totale. D'altra parte, le resezioni limitate (come la resezione gastrica prossimale e la resezione "a cuneo" non anatomica) sono evitate perché circa il 75% dei tumori è scarsamente differenziato e richiede ampi margini di resezione a causa del suo comportamento infiltrativo. Inoltre, il coinvolgimento linfonodale è presente in una quota significativa di casi (circa 10% nei T1a, 34% nei T1b e 44% nei T2). (38) Dal momento che l'infiltrazione linfonodale è il principale fattore prognostico per i pazienti sottoposti alla resezione curativa, è necessario un trattamento radicale per ridurre il rischio di recidiva locale e/o sistemica: questo richiede l'ottenimento di margini di resezione longitudinali e circonferenziali liberi adeguati e una adeguata linfadenectomia. (39)

La resezione curativa fa riferimento all'assenza del tumore dopo il trattamento chirurgico e coincide con la definizione di resezione R0 secondo Hermanek et al. (40) La resezione R0 indica margini macroscopicamente negativi, in assenza di residui macroscopici e microscopici di malattia nella sede del tumore. La resezione R1 indica la rimozione dell'intera lesione macroscopica ma con la permanenza di residuo microscopico. La resezione R2 fa riferimento alla presenza di malattia residua macroscopica, con tumore visibile non completamente asportato. (40) Al contrario, secondo le linee guida giapponesi, la radicalità della resezione gastrica viene definita

integrando criteri chirurgici e istopatologici. La resezione A corrisponde a una condizione di assenza completa di malattia residua, con alta probabilità di guarigione, e richiede specifici criteri, tra cui assenza di invasione sierosa, adeguata dissezione linfonodale, assenza di metastasi a distanza e margini chirurgici ampi e negativi. La resezione B indica anch'essa assenza di malattia residua all'esame istologico, ma senza soddisfare pienamente tutti i criteri della resezione A. La resezione C identifica la presenza certa di malattia residua. (41)

Con l'evoluzione delle tecniche mininvasive e della medicina di precisione, la chirurgia del carcinoma gastrico ha cambiato approccio: pur mantenendo come obiettivo la radicalità oncologica, oggi si intende preservare il più possibile la funzione digestiva, ridurre il trauma chirurgico e migliorare la qualità di vita del paziente. Le principali tecniche mininvasive includono la chirurgia laparoscopica e quella robot-assistita (sistema da Vinci). La laparoscopia offre diversi vantaggi, ma nei tumori avanzati la necessità di una dissezione linfonodale complessa ne limita l'applicabilità, rendendola attualmente indicata soprattutto nei carcinomi gastrici precoci. Secondo la V edizione delle linee guida giapponesi per il cancro gastrico (2018), la gastrectomia laparoscopica distale è considerata un'opzione standard per i tumori in stadio clinico I. Studi clinici hanno dimostrato che, in questi pazienti, i risultati a lungo termine sono sovrapponibili a quelli della chirurgia open, con tassi di sopravvivenza a 5 anni intorno al 98%. Al contrario, per i tumori in stadio II o superiore, le evidenze attuali sono ancora insufficienti per supportare in modo definitivo l'utilizzo della laparoscopia come standard terapeutico. (42) (43)

1.2.3.1. GASTRECTOMIA TOTALE VERSUS SUBTOTALE

La gastrectomia totale dovrebbe essere evitata se, eseguendo la gastrectomia parziale, è possibile ottenere un margine di resezione libero adeguato: almeno 5 cm di margine libero per i tumori di tipo intestinale, 8-10 cm per il tipo diffuso. I risultati di due studi randomizzati condotti in Europa hanno dimostrato che la gastrectomia subtotale per tumori del terzo distale comporta risultati di sopravvivenza a lungo termine simili a

quelli della gastrectomia totale, con minori tassi di morbidità e mortalità e una migliore qualità di vita postoperatoria. (39) La gastrectomia subtotale può essere eseguita anche nei pazienti con carcinoma localizzato nel terzo medio dello stomaco, poiché la lunghezza del margine prossimale di resezione è oggi considerata il fattore più importante nella determinazione dell'estensione finale della resezione. L'estensione della resezione gastrica in sé non rappresenta un fattore prognostico, mentre un'adeguata linfadenectomia delle stazioni linfonodali oltre quelle perigastriche costituisce il più importante fattore prognostico chirurgico sia nel carcinoma gastrico precoce sia in quello avanzato. (44)

La gastrectomia totale è indicata in specifiche situazioni cliniche ad alto rischio. In particolare, può essere necessaria nei tumori scarsamente differenziati localizzati nell'angulus gastrico, per l'elevata probabilità di diffusione sottomucosa e rischio di margini di resezione positivi, e nei casi di malattia multicentrica. È inoltre indicata nei carcinomi distali in stadio avanzato con multiple metastasi linfonodali, dove consente un'adeguata dissezione linfonodale estesa (D2 o D3). (45) Infine, la gastrectomia totale può avere un ruolo profilattico nei pazienti con mutazione del gene E-caderina associata a carcinoma gastrico familiare. (46)

1.2.3.2. RICOSTRUZIONE POST-GASTRECTOMIA

Una volta eseguita la gastrectomia subtotale o totale, la ricostruzione della continuità gastrointestinale può avvenire tramite diverse tecniche ricostruttive: l'anastomosi gastroduodenale secondo Billroth I (B-I), la gastro-digiunostomia secondo Billroth II (B-II) con o senza anastomosi di Braun, la gastro-digiunostomia secondo Roux-en-Y, la Roux-en-Y "uncut" e l'interposizione digiunale. La differenza essenziale tra le tecniche ricostruttive B-I e B-II riguarda il mantenimento del transito duodenale. (47) La ricostruzione secondo Roux-en-Y consiste nella sezione del digiuno a circa 20-40 cm dal legamento del Treitz, con confezionamento di un'ansa intestinale anastomizzata al moncone gastrico (o all'esofago distale, in caso di gastrectomia totale), mediante anastomosi termino-laterale o latero-laterale. (*Figure 2,3*) Il tratto digiunale prossimale

escluso (ansa bilio-pancreatica) viene quindi ricollegato all'ansa alimentare mediante una digiuno-digiunostomia a Y, a 40–60 cm dall'anastomosi gastro/esofago-digiunale. In questo modo, il flusso bilio-pancreatico è deviato, riducendo il reflusso biliare e migliorando gli esiti funzionali postoperatori. (48)

Le ricostruzioni secondo Billroth I e II sono le più diffuse in Giappone, mentre la Roux-en-Y è più comune in Europa e Nord America. Tuttavia, non esistono evidenze definitive che dimostrino la superiorità di una tecnica rispetto alle altre, né dal punto di vista carcinogenetico né funzionale. (48)

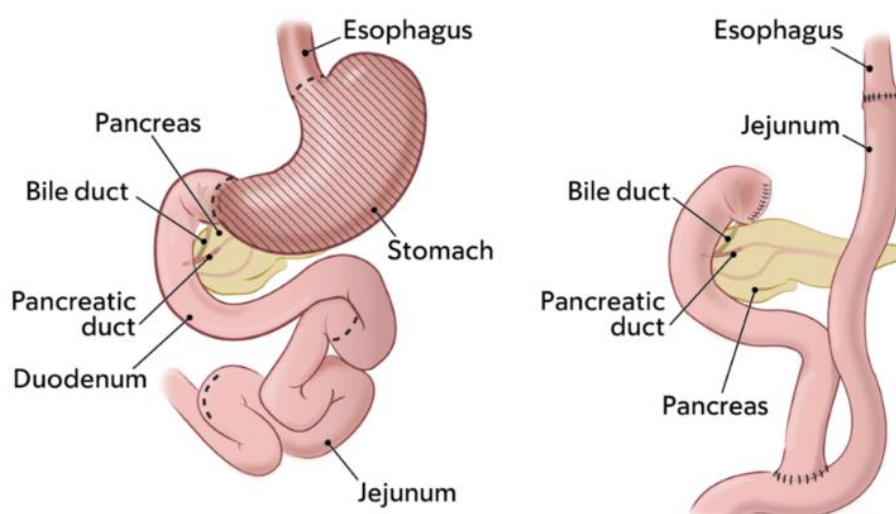


Figura 2: gastrectomia totale con anastomosi esofagodigiunale su ansa alla Roux-En-Y

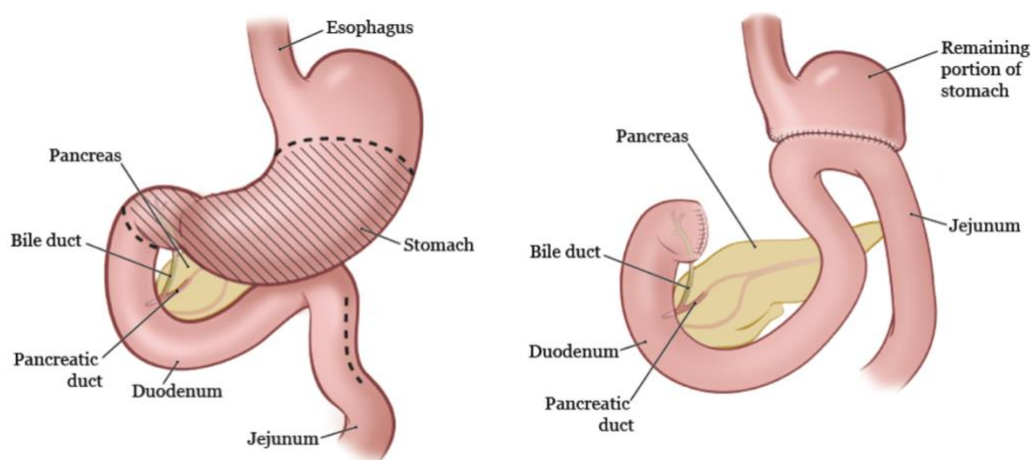


Figura 3: gastrectomia parziale con anastomosi gastrodigiunale su ansa alla Roux En-Y

1.2.3.3. OUTCOME FUNZIONALE DOPO LA GASTRECTOMIA

Una buona qualità di vita post-operatoria è uno degli obiettivi principali del trattamento del carcinoma dello stomaco. Successivamente alla gastrectomia, alcuni pazienti possono riportare disturbi come l'esofagite da reflusso, la gastrite alcalina, la sindrome da dumping e l'alterato assorbimento intestinale. Gli studi riportano un'incidenza del 5% di fallimento funzionale (grado III o IV secondo Visick) dopo la ricostruzione della continuità gastrointestinale. (47) I risultati degli studi che confrontano gli esiti funzionali delle diverse tecniche ricostruttive restano controversi. La ricostruzione secondo Roux-en-Y sembra ridurre il reflusso biliare rispetto alle tecniche di Billroth I e II ed è talvolta utilizzata nei casi di reflusso sintomatico non controllato. (49) Tuttavia, altri studi hanno evidenziato benefici limitati, a causa di complicanze come la sindrome da stasi dell'ansa di Roux o la formazione di calcoli biliari, senza dimostrare differenze significative negli esiti funzionali a lungo termine. Inoltre, meno del 5% dei pazienti presenta segni di esofagite, indipendentemente dal tipo di gastrectomia, suggerendo che altri fattori (riduzione della pressione dello sfintere esofageo inferiore, ernia iatale, adattamento del moncone gastrico) contribuiscono alla dispepsia postoperatoria. (49)

1.2.3.4. RISCHIO DI CARCINOMA DEL MONCONE GASTRICO (CGS)

L'insorgenza di CGS a 5 anni dalla gastrectomia subtotale in pazienti con tumore gastrico è verosimilmente dovuta ad una diagnosi iniziale scorretta di malattia multicentrica non riconosciuta o al mancato ottenimento di una resezione radicale, più che al tipo di ricostruzione. Il vero CGS primitivo compare generalmente dopo 5 anni dalla chirurgia ed è raro (<1% a lungo termine) e, dunque, non giustifica l'esecuzione routinaria di gastrectomia totale "en principe", salvo nei casi di carcinoma gastrico familiare. (50) La gastrectomia subtotale, soprattutto nei pazienti giovani con stadio favorevole, garantisce buoni risultati oncologici e funzionali. È comunque

raccomandato un follow-up endoscopico a vita, poiché una diagnosi precoce di CGS può consentire un trattamento curativo.

1.2.3.5. TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA GIUNZIONE GASTROESOFAGEA

La chirurgia, spesso preceduta dalla terapia neoadiuvante, oggi è il cardine del trattamento curativo del tumore della giunzione gastroesofagea (GEJ). La sopravvivenza a 5 anni dopo l'intervento chirurgico varia generalmente tra il 25% e il 40%. (51) Gli studi hanno mostrato che un margine di resezione prossimale ampio (>3,8–6 cm) è associato ad una migliore sopravvivenza. Per definizione, tali margini non si possono ottenere tramite gastrectomia, il che apparentemente costituisce un argomento a favore della esofagectomia. (52) Gli studi, tuttavia, non hanno riscontrato differenze significative sul margine di resezione R0 e sul numero di linfonodi asportati tra le due tecniche chirurgiche. (53) Nei casi in cui la massa tumorale sia localizzata completamente nell'esofago, ossia nei tumori di tipo Siewert I o nei tumori esofagei secondo la classificazione TNM, dovrebbe essere eseguita un'esofagectomia. Per i tumori localizzati interamente nello stomaco, cioè di tipo Siewert III o tumori gastrici secondo la classificazione TNM, la gastrectomia dovrebbe rappresentare il trattamento chirurgico di scelta. Nei casi dubbi o sovrapposti (tumori di tipo Siewert II), allo stato attuale, entrambe le tecniche possono essere utilizzate in modo sicuro ed efficace, in base alle preferenze del chirurgo. Il pattern di drenaggio linfatico del tumore ha un impatto sostanziale sulla scelta della tecnica chirurgica appropriata: è stato osservato che i tumori di tipo Siewert II possono diffondersi sia al torace sia all'addome. (54) Tuttavia, l'assenza di differenze di sopravvivenza tra esofagectomia e gastrectomia non supporta la necessità di una dissezione linfonodale toracica estesa routinaria nei pazienti con carcinoma della GEJ. (51)

1.2.3.6. PRINCIPI ONCOLOGICI DI LINFOADENECTOMIA

L'infiltrazione linfonodale è il principale fattore prognostico per il tumore gastrico e una corretta stadiazione linfonodale è essenziale per valutare l'efficacia della chirurgia e orientare il follow-up. (55) Il tasso di sopravvivenza a cinque anni è del 70–84% nei casi senza metastasi linfonodali (N0), del 30% nei casi con metastasi ai linfonodi perigastrici (N1) e del 5% nei casi con metastasi ai linfonodi regionali (N2). (56) Alcuni studi hanno dimostrato che un maggiore numero di linfonodi esaminati correla con un maggiore tasso di sopravvivenza dopo la gastrectomia in tumori gastrici cT1-3 N0-1. (55)

L'estensione dell'asportazione linfonodale è da sempre oggetto di controversia tra i paesi orientali ed occidentali. Storicamente, gli autori asiatici hanno sostenuto la linfoadenectomia D2 come standard of care, a differenza dei paesi occidentali che la considerano un trattamento eccessivo per via del tasso di complicanze perioperatorie e della mortalità, preferendo dissezioni linfonodali più limitate. (55)

Recentemente, tre importanti trial di controllo randomizzati europei hanno confrontato le linfoadenectomie D1 e D2 nel trattamento del tumore gastrico e influenzato fortemente la stesura delle nuove linee guida: il trial olandese (1989-1993) del Dutch Gastric Cancer Group (57), il trial MRC (1999) britannico di Cuschieri et al. (58) e il trial italiano dell'Italian Gastric Cancer Study Group (1994-1996) (59). Il trial olandese e il trial britannico hanno considerato linfoadenectomie D2 associate a splenectomia e/o pancreasectomia distale e hanno evidenziato una maggiore incidenza di morbidità e mortalità perioperatorie in pazienti con tumore gastrico sottoposti a D2 piuttosto che a D1, senza alcun vantaggio in termini di sopravvivenza globale a 5, 10 o 15 anni. Lo studio italiano di Degiuli et al. ha preso in considerazione la linfoadenectomia D2 modificata pancreas-preserving e ha mostrato un'incidenza di morbidità (20.9%) e mortalità (3.1%) perioperatorie sostanzialmente sovrapponibili a quelle degli studi asiatici. Inoltre lo studio italiano ha mostrato un tasso di sopravvivenza senza malattia a 5 anni del 65%. Tra il 1998 e il 2005, Degiuli et al. hanno disegnato un nuovo studio per confrontare le linfoadenectomie D1 e D2 modificata (spleen and pancreas-preserving) e hanno confermato una sostanziale sovrapposizione di morbidità (12.0%

vs 17.9%, $P = .178$) e mortalità (3.0% vs 2.2%, $P = .722$) tra le due procedure chirurgiche. (60)

Riguardo la possibilità che una maggiore estensione dell'asportazione linfonodale dia benefici di sopravvivenza, Sasako et al. (1995-2001) hanno valutato la possibilità di eseguire l'asportazione dei linfonodi para-aortici (PAND) nel contesto della linfadenectomia D2 in pazienti con adenocarcinomi cT2b, cT3 e cT4, dal momento che l'infiltrazione para-aortica è possibile solo in seguito all'invasione tumorale della sottosierosa. I tassi di sopravvivenza globale erano simili tra la dissezione D2 standard e la D2 associata a PAND (69,2% vs 70,3%), così come i tassi di sopravvivenza libera da recidiva (62,6% vs 61,7%). (61) Pertanto, gli autori non hanno potuto raccomandare la dissezione routinaria dei linfonodi para-aortici come parte della resezione dei tumori gastrici potenzialmente curabili.

Nel complesso, le evidenze disponibili hanno consolidato il consenso internazionale a favore della linfadenectomia D2, grazie ai benefici osservati in termini di sopravvivenza. Oggi è chiaro che il maggiore tasso di morbidità e mortalità associato a D2 fossero correlati all'esecuzione dei pancreasectomia distale e/o splenectomia, precedentemente eseguiti di routine insieme alla linfadenectomia D2. Dall'altra parte, è ancora dibattuto se l'esecuzione di una dissezione D2 estesa possa provocare dei vantaggi nelle forme di cancro gastrico avanzato. (55)

1.2.3.7. LINFOADENECTOMIA NEL TUMORE GASTRICO PRECOCE

Per quanto concerne la linfadenectomia nel tumore gastrico precoce (EGC), le linee guida giapponesi prevedono la possibilità di linfadenectomie più limitate nei tumori a basso rischio di metastasi linfonodali. Nello specifico, una linfadenectomia D1 viene proposta nei tumori cT1a per i quali non è indicata una resezione endoscopica e per i tumori cT1bN0 di tipo differenziato e di diametro inferiore ai 15 mm. Una linfadenectomia D1+ è indicata per gli altri tumori cT1N0. Nei casi in cui non ci sia certezza sulle caratteristiche istopatologiche dell'EGC, la linfadenectomia D2 è raccomandata e diventa mandatoria nel momento in cui sia dimostrata l'infiltrazione

dei linfonodi perigastrici. Allo scopo di eseguire asportazioni linfonodali meno estese, è stata proposta per l'EGC la tecnica del linfonodo sentinella. Tuttavia, l'alto numero di linfonodi sentinella identificati e l'alta frequenza di falsi negativi rendono questa tecnica poco affidabile. Molte linee guida europee, a differenza di quelle orientali, suggeriscono un approccio più standardizzato proponendo la linfadenectomia D2 in tutti i casi di EGC candidati alla resezione chirurgica. (62)

1.2.3.8. STAZIONI LINFONODALI GASTRICHE

Il drenaggio linfatico dello stomaco è anatomicamente complesso ed è difficile prevedere il pattern delle metastasi linfonodali nell'adenocarcinoma gastrico. (63) Tuttavia, esistono stazioni linfonodali in cui le metastasi sono osservate più frequentemente a seconda della localizzazione del tumore. In più, l'incidenza dell'infiltrazione linfonodale regionale dipende molto dalla profondità dell'invasione tumorale nella parete gastrica. Secondo la classificazione JGCA del 2011, i linfonodi regionali dello stomaco sono classificati in stazioni numerate da 1 a 20, oltre alle stazioni 110, 111 e 112. (*Tabella II*) Alcune delle stazioni linfonodali da 1 a 20 sono ulteriormente suddivise in sottogruppi di linfonodi. Le stazioni linfonodali da 1 a 12 e la stazione 14v sono definite come stazioni regionali; le altre sedi linfonodali sono considerate stazioni a distanza e, in caso di metastasi, vengono classificate come M1. I linfonodi n. 16, 19, 10, 110 e 111 sono considerati linfonodi regionali nel caso di invasione diretta dell'esofago da parte del tumore. (41) (*Figura 4*) L'attuale classificazione TNM secondo AJCC/UICC (VII edizione) raccomanda l'asportazione di almeno 15 linfonodi per una stadiazione adeguata. (28) Attualmente, le metastasi linfonodali (N) sono classificate come segue: NX quando i linfonodi regionali non possono essere valutati; N0 quando non vi sono metastasi nei linfonodi regionali; N1 in caso di metastasi in 1–2 linfonodi regionali; N2 in caso di metastasi in 3–6 linfonodi regionali; N3 in caso di metastasi in 7 o più linfonodi regionali (N3a: metastasi in 7–15 linfonodi regionali; N3b: metastasi in >15 linfonodi regionali).

Nelle linee guida giapponesi per il trattamento del cancro gastrico del 2010 (versione 3), basate sulla III edizione della Japanese Classification of Gastric Carcinoma, la JGCA ha definito l'estensione della linfadenectomia sistematica in base al tipo di gastrectomia indicata. (41) Per la gastrectomia totale, le stazioni linfonodali da disseccare nella linfadenectomia D1 sono le stazioni dalla n. 1 alla 7; la D1+ include le stazioni D1 insieme alle stazioni n. 8a, 9 e 11p, mentre la D2 include le stazioni D1 più le stazioni n. 8a, 9, 10, 11p, 11d e 12a. Per i tumori che invadono l'esofago, la D1+ include la stazione n. 110 e la D2 include le stazioni n. 19, 20, 110 e 111. Per la gastrectomia distale, le stazioni linfonodali da asportare nella linfadenectomia D1 sono le stazioni n. 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6 e 7; la D1+ include le stazioni D1 più le stazioni n. 8a e 9, mentre la D2 include le stazioni D1 più le stazioni n. 8a, 9, 11p e 12a. (64)

No	Nodal station	No	Nodal station
1	Right paracardial LN	12p	LN in the hepatoduodenal ligament (behind the portal vein)
2	Left paracardial LN	13	LN on the posterior surface of the pancreatic head
3	LN along the lesser curvature	14v	LN along the superior mesenteric vein
4sa	LN along the short gastric vessels	14a	LN along the superior mesenteric artery
4sb	LN along left gastroepiploic vessels	15	LN along the middle colic vessels
4d	LN along right gastroepiploic vessels	16a1	LN in the aortic hiatus
5	Suprapyloric LN	16a2	LN around the abdominal aorta (from the upper margin of the celiac trunk to the lower margin of the left renal vein)
6	Infrapyloric LN	16b1	LN around the abdominal aorta (from the lower margin of left renal vein to upper margin of the inferior mesenteric artery)
7	LN along the left gastric artery	16b2	LN around the abdominal aorta (from the upper margin of the inferior mesenteric artery to the aortic bifurcation)
8a	LN along the common hepatic artery (Antero-superior group)	17	LN on the anterior surface of the pancreatic head
8p	LN along the common hepatic artery (Posterior group)	18	LN along the inferior margin of the pancreas
9	LN around the celiac artery	19	Infradiaphragmatic LN
10	LN at the splenic hilum	20	LN in the esophageal hiatus of the diaphragm
11p	LN along the proximal splenic artery	110	Paraesophageal LN in the lower thorax
11d	LN along the distal splenic artery	111	Supradiaphragmatic LN
12a	LN in the hepatoduodenal ligament (along the hepatic artery)	112	Posterior mediastinal LN
12b	LN in the hepatoduodenal ligament (along the bile duct)		

Tabella II: Classificazione numerica delle stazioni linfonodali secondo la Japanese Gastric Cancer Association.

Fonte: Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English edition. Gastric Cancer 1:10–24, 1998.

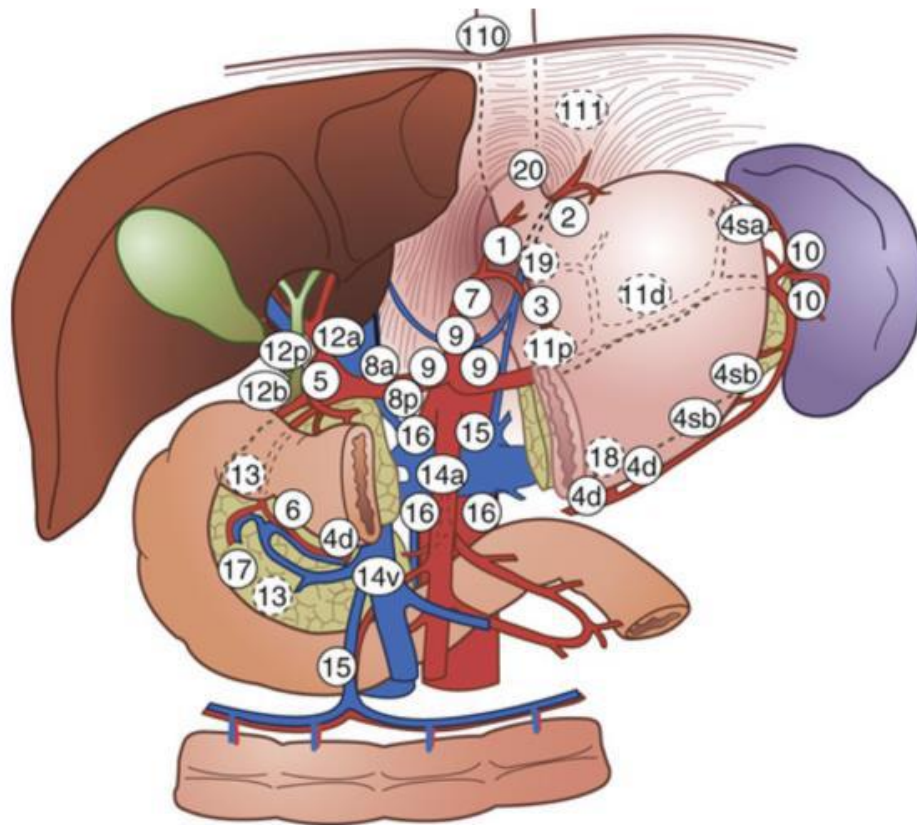


Figura 4: Rappresentazione della classificazione delle stazioni linfonodali secondo la Japanese Gastric Cancer Association. Fonte: Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma, 2nd English edition. Gastric Cancer 1:10–24, 1998.

1.2.4. TERAPIA SISTEMICA DEL TUMORE GASTRICO LOCALMENTE AVANZATO

Nonostante la chirurgia sia di fatto l'unico approccio curativo nel trattamento del tumore dello stomaco, l'aggiunta della chemioterapia neoadiuvante, adiuvante o perioperatoria ha mostrato un beneficio sui tassi di sopravvivenza. Nel 2006, uno studio su larga scala ha comparato il tasso di sopravvivenza a 5 anni di pazienti con carcinoma gastrico allo stadio III trattati esclusivamente con la chirurgia e di altri trattati con la terapia neoadiuvante e ha mostrato tassi di sopravvivenza maggiori nel secondo gruppo. Nel trattamento della malattia localmente avanzata (cT2-4 o cN+), le

linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raccomandano la somministrazione di radiochemioterapia preoperatoria o di chemioterapia perioperatoria. Sulla base dei risultati dello studio MAGIC (chemioterapia perioperatoria con regime ECF: epirubicina, cisplatino e infusione continua di 5-fluorouracile) e dello studio SWOG INT-0116 (regime di MacDonald: chemioradioterapia postoperatoria con 5-FU come radiosensibilizzante), è stato dimostrato che un approccio multimodale al tumore dello stomaco localmente avanzato migliora il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni rispetto alla sola chirurgia (36% versus 23%). (65)

1.2.4.1. CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

La chemioterapia adiuvante è indicata nei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva con tumore gastrico di stadio II o III, attraverso numerosi studi asiatici che hanno dimostrato un aumento del tasso di sopravvivenza. Nel 2012, lo studio multicentrico di fase III CLASSIC, condotto in Corea del Sud, Cina e Taiwan, ha confrontato la chirurgia D2 upfront seguita da chemioterapia adiuvante CAPOX rispetto alla sola gastrectomia D2, in pazienti con carcinoma gastrico in stadio II–IIIB. La chemioterapia adiuvante CAPOX ha migliorato significativamente sia la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (68% vs 53%) sia la sopravvivenza globale (78% vs 69%) rispetto alla sola chirurgia. (66) Sono stati svolti molti altri studi di fase III e tra questi lo studio JACCRO GC-07 ha valutato la superiorità della combinazione docetaxel + S-1 rispetto alla monoterapia con S-1 nel carcinoma gastrico in stadio patologico III e ha mostrato una migliore sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni (66% vs 50%). (67) Lo studio RESOLVE ha inoltre valutato la non inferiorità della chemioterapia adiuvante SOX rispetto al regime CAPOX. (68) La sopravvivenza libera da recidiva a 3 anni è risultata statisticamente sovrapponibile tra i due gruppi (56,5% vs 51,1%).

Sulla base dei risultati di questi studi di fase III, diversi regimi citotossici possono essere utilizzati come trattamento adiuvante per il carcinoma gastrico in stadio II–III dopo chirurgia radicale, tra cui S-1, CAPOX, SOX e DS. In generale, la monoterapia

con S-1 è più raccomandata per lo stadio II o per pazienti con performance status scaduto, mentre le terapie di combinazione come CAPOX, SOX o DS sono più spesso indicate per lo stadio patologico III.

L'eccezione è rappresentata da tumori gastrici resecabili con alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o con deficienza di mismatch-repair (dMMR). Gli studi dimostrano che in questi casi i pazienti sottoposti solamente a chirurgia radicale hanno un tasso di sopravvivenza maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante. (69)

1.2.4.2. CHEMIORADIOTERAPIA ADIUVANTE

Il ruolo della radioterapia neoadiuvante nel carcinoma gastrico resecabile è controverso. Lo studio coreano di fase III ARTIST ha preso in esame pazienti con tumore gastrico sottoposti a gastrectomia radicale R0 con linfadenectomia D2 e ha dimostrato che la chemioradioterapia (CRT) adjuvante non migliora significativamente la sopravvivenza libera da malattia rispetto alla sola chemioterapia adjuvante (77,5% versus 72,3%). (70) Pertanto, sulla base dei risultati attuali di questi studi clinici, la CRT adjuvante non è raccomandata nei pazienti sottoposti a linfadenectomia D2 e resezione R0, invece può essere indicata in pazienti sottoposti ad una gastrectomia D2 non adeguata, risultante in una resezione R1 o R2.

1.2.5. TERAPIA SISTEMICA DEL TUMORE GASTRICO E DELLA GIUNZIONE NON RESECABILE/METASTATICO

La terapia sistemica per la gestione della malattia non resecabile ha generalmente un intento palliativo e mira ad alleviare i sintomi, ritardare la progressione della malattia e prolungare la sopravvivenza. Ad oggi, la chemioterapia è il cardine del trattamento dei pazienti con tumore gastrico metastatico non resecabile, a condizione che presentino un adeguato performance status, valutato mediante le scale ECOG e Karnofsky. In particolare, ai pazienti con punteggio Karnofsky <60% o ECOG >3 dovrebbe essere offerta solo la migliore terapia di supporto.

Gli studi clinici randomizzati hanno dimostrato un beneficio statisticamente significativo della chemioterapia palliativa rispetto alla sola terapia di supporto, in termini di controllo dei sintomi, miglioramento della qualità di vita e sopravvivenza globale. Attualmente, la combinazione di un composto del platino (cisplatino o oxaliplatino) più una fluoropirimidina (5-FU, capecitabina o S-1) rappresenta uno dei regimi più utilizzati, grazie ad un buon equilibrio tra efficacia e tossicità. (71) Attualmente, il trastuzumab è l'unico farmaco a bersaglio molecolare approvato in prima linea, in combinazione con cisplatino e una fluoropirimidina, per il trattamento dei pazienti metastatici HER-2-positivi non precedentemente trattati. Per questo motivo, tutti i casi di carcinoma gastrico avanzato dovrebbero essere testati per lo stato di HER-2, la cui iperespressione e/o amplificazione è presente in circa il 20% dei carcinomi gastrici metastatici, più frequentemente nella variante intestinale. (72) Lo studio di fase III ToGA ha dimostrato che l'aggiunta di trastuzumab ha migliorato tutti gli endpoint, inclusi il tasso di risposta obiettiva (47,3% vs 34,5%), la sopravvivenza libera da progressione (6,7 vs 5,5 mesi) e la sopravvivenza globale mediana (13,8 vs 11,1 mesi), rispetto alla sola chemioterapia, in pazienti con iperespressione di HER-2 (3+) o amplificazione del gene HER-2. (21) La combinazione di ramucirumab - un anticorpo monoclonale diretto contro VEGFR-2 - con paclitaxel rappresenta attualmente la scelta preferita in seconda linea. (73)

1.2.5.1. TRATTAMENTO DELLE METASTASI PERITONEALI

Poiché la modalità di metastatizzazione peritoneale nel carcinoma gastrico consiste nella disseminazione di cellule tumorali libere nella cavità peritoneale, una terapia locoregionale mirata a colpire queste cellule potrebbe offrire un beneficio oncologico. Ad oggi, il trattamento principale si fonda sulla chirurgia citoriduttiva (CRS) e sulla chemioterapia intraperitoneale ipertermica (HIPEC). La prima ha l'obiettivo di ottenere la resezione chirurgica di tutta la malattia macroscopicamente visibile a livello intra-addominale. La seconda fornisce l'effetto citotossico dell'ipertermia, insieme a un'intensificazione regionale della dose, tramite la perfusione di chemioterapico nella

cavità addominale, con l'obiettivo di trattare l'eventuale malattia microscopica residua. (74) Il carico tumorale intra-addominale può essere quantificato mediante il Peritoneal Cancer Index (PCI), un punteggio numerico che varia da 0 a 39. Gli studi mostrano come fattori predittivi positivi per la sopravvivenza a lungo termine un $PCI \leq 6$ e una citoriduzione macroscopica completa. (75)

1.2.6. TARGETED THERAPY E IMMUNOTERAPIA

I recenti progressi nell'identificazione dei biomarcatori molecolari e nel successivo sviluppo di terapie mirate hanno impattato significativamente sulla prognosi dei pazienti con tumore gastrico avanzato, per questo diversi biomarcatori sono ampiamente integrati nella routine diagnostica della patologia. (76)

Il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER-2) attiva vie di segnale intracellulari coinvolte nella regolazione della proliferazione, della differenziazione e della sopravvivenza cellulare, e partecipa ai processi di tumorigenesi del carcinoma mammario, gastrico e del colon-retto. (77) HER-2 è overespresso e/o amplificato in circa il 20% dei pazienti con tumore gastrico: tipicamente i tumori gastrici HER-2-positivi sono più aggressivi e più propensi alle recidive, quindi associati ad una prognosi peggiore secondo alcuni studi. (78) L'immunoistochimica (IHC) e l'ibridazione in situ (ISH) sono attualmente raccomandate per rilevare la sovraespressione/amplificazione di HER-2: un punteggio IHC di 3+ è considerato positivo. (79) Grazie ai risultati dello studio randomizzato di fase III ToGA del 2010, la combinazione di trastuzumab e chemioterapia classica è oggi la terapia di prima linea per i pazienti HER-2-positivi con tumore gastrico e della giunzione gastroesofagea. (21)

PD-L1 è il secondo biomarcatore predittivo utilizzato nel carcinoma gastrico ed è il ligando del Programmed Death-1 (PD-1), un recettore checkpoint inibitorio espresso sui linfociti T citotossici e su altre cellule immunitarie. Il legame tra PD-L1 e PD-1 sopprime la segnalazione del recettore delle cellule T, per cui questa via di segnale viene sfruttata dalle cellule tumorali per eludere la sorveglianza immunitaria. (80) Una

metanalisi di 10 studi comprendenti complessivamente 1.901 pazienti ha mostrato che l'espressione di PD-L1 è significativamente associata a dimensioni tumorali maggiori, una maggiore probabilità di metastasi linfonodali e una sopravvivenza globale minore. (81) Attualmente gli inibitori di PD-1, nivolumab e pembrolizumab, sono ampiamente raccomandati nei casi di tumore gastrico avanzato PD-L1- positivo. Lo studio di fase III CheckMate 649 ha dimostrato che nivolumab associato a chemioterapia migliora significativamente la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola chemioterapia nei pazienti precedentemente non trattati, non resecabili, con adenocarcinoma gastrico/GEJ/esofageo non HER-2-positivo e con CPS di PD-L1 ≥ 5 . (82) Un'analisi integrata degli studi KEYNOTE-059 (83), KEYNOTE-061 (84) e KEYNOTE-062 (85) ha mostrato miglioramenti consistenti più favorevoli con pembrolizumab, indipendentemente dalla linea terapeutica, nei pazienti con CPS di PD-L1 ≥ 10 . Lo studio di fase III KEYNOTE-811 ha valutato l'aggiunta di pembrolizumab alla combinazione di trastuzumab più chemioterapia in prima linea nei pazienti con carcinoma gastrico HER-2-positivo localmente avanzato o recidivato: questa aggiunta ha portato un significativo miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione mediana nei pazienti con CPS di PD-L1 ≥ 1 rispetto al placebo (10,8 mesi vs 7,2 mesi), ma non nei pazienti con CPS di PD-L1 < 1 (9,5 mesi vs 9,6 mesi). (86)

Evidenze dimostrano che, oltre all'espressione di PD-L1, la risposta agli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) possa essere predetta anche da altri biomarcatori, tra cui l'elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o il deficit del mismatch repair (dMMR), riscontrati in circa il 10% dei pazienti con carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea. (87) Infatti l'analisi post hoc dei dati degli studi KEYNOTE-059 (83), KEYNOTE-061 (84) e KEYNOTE-062 (85) ha evidenziato che pembrolizumab, da solo o in associazione con chemioterapia, conferisce un'attività antitumorale duratura rispetto alla sola chemioterapia nei pazienti con tumori MSI-H. I risultati dello studio DANTE hanno mostrato un beneficio nei pazienti MSI-H trattati con una combinazione di ICI e chemioterapia: i tassi di risposta patologica completa o

regressione subtotale (TRG 1) sono stati pari all'80% dopo FLOT più atezolizumab rispetto al 59% osservato con FLOT in monoterapia. (88)

In conclusione, con l'evoluzione delle terapie target la combinazione di terapie mirate con immunoterapia e chemioterapia potrebbe offrire un approccio terapeutico più completo per i pazienti con carcinoma gastrico. La personalizzazione di queste combinazioni terapeutiche potrebbe aumentare l'efficacia del trattamento, ridurre i fenomeni di resistenza e, in ultima analisi, migliorare la sopravvivenza dei pazienti. (76)

1.2.7. CURE PALLIATIVE

La World Health Organization (WHO) ha definito le cure palliative per il cancro come “un approccio che migliora la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie, attraverso la prevenzione e il sollievo della sofferenza mediante l'identificazione precoce, una valutazione accurata e il trattamento del dolore e di altri problemi di natura fisica, psicosociale e spirituale”. Diversi studi indicano che le cure palliative alleviano i sintomi e migliorano la qualità della vita nei pazienti con cancro avanzato. I sintomi più comuni del tumore gastrico avanzato sono sazietà precoce, nausea, vomito, astenia, dolore e perdita di peso; inoltre, i grandi tumori primitivi dello stomaco possono causare l'ostruzione dello sbocco gastrico (GOO) maligna e sanguinamenti gravi. (89)

La perdita di peso è un sintomo multifattoriale: può derivare da una ostruzione del tratto gastrointestinale, anoressia, malassorbimento o ipermetabolismo. Gli studi mostrano che una perdita di peso >10% prima del trattamento e >3% durante il primo ciclo di trattamento correla con una minore sopravvivenza globale. (90)

Lo scopo del trattamento palliativo della GOO maligna è alleviare i sintomi di nausea e vomito e di consentire la ripresa della nutrizione orale al paziente: sono comunemente utilizzati approcci chirurgici, ovvero la gastrectomia o la gastrodigiunostomia (GJ) ed endoscopici (posizionamento di stent metallici autoespandibili, SEMS). (91) La GJ si

è dimostrata superiore alla SEMS nel favorire la ripresa dell'alimentazione orale, un minore rischio di reintervento e una sopravvivenza globale più lunga. (92) (93)

Il sanguinamento è un sintomo comune nei pazienti con tumore gastrico avanzato, specialmente se ulcerato. Un sanguinamento acuto severo può essere letale, pertanto è necessaria una rapida valutazione endoscopica, seguita dal trattamento adeguato. In particolare, le clip emostatiche metalliche, l'etanolo, l'epinefrina e i metodi di coagulazione possono ridurre o arrestare il sanguinamento. (94) Le alternative sono l'embolizzazione arteriosa transcateretere (TAE) e, nei casi non controllabili o fortemente sintomatici, la gastrectomia palliativa.

La gastrectomia è indicata anche nei casi di ostruzione e perforazione gastrica. La sua efficacia è ancora in parte dibattuta: diversi studi retrospettivi hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a gastrectomia palliativa tendono ad avere una sopravvivenza migliore; al contrario, lo studio di fase 3 REGATTA ha mostrato che la gastrectomia palliativa prima della chemioterapia non apporta benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti con tumore gastrico avanzato in stadio IV. (95)

La radioterapia palliativa è un'opzione per il controllo di sintomi localizzati, quali sanguinamento, ostruzione e dolore. Il vantaggio della radioterapia è la minore invasività rispetto ad altri trattamenti, tuttavia la risposta può richiedere tempo. Dunque, in situazioni urgenti risultano più appropriati trattamenti chirurgici, endoscopici o di radiologia interventistica. La dose più comunemente utilizzata è di 30 Gy in 10 frazioni. Oggi è ancora dibattuto se l'aumento della dose di radioterapia sia più efficace o meno. (96)

1.3. CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA – FLOT

1.3.1. PRINCIPI DI TERAPIA

La chemioterapia perioperatoria rappresenta oggi uno dei pilastri del trattamento del tumore gastrico e della giunzione gastroesofagea in stadio localmente avanzato. Il suo

razionale si fonda sulla possibilità di ridurre la massa tumorale prima della chirurgia resettiva, con l'obiettivo di ottenere una resezione radicale (R0), e aumentare la possibilità di identificare pazienti non eleggibili alla chirurgia a causa della progressione della malattia durante la terapia. Il limite, invece, dell'approccio perioperatorio è il rischio di un errore della stadiazione clinica, dal momento che questa si basa su sistemi di imaging ad alto tasso di sovra- e sotto-stadiazione. La chemioterapia perioperatoria prevede una fase neoadiuvante seguita dalla chirurgia e successivamente una fase adiuvante, per il completamento del ciclo terapeutico. In particolare, recentemente, il regime perioperatorio di scelta è diventato il FLOT (5-fluorouracile, leucovorina, oxaliplatino, docetaxel), dopo i risultati positivi dello studio di fase III FLOT4-AIO. In questo studio, il regime FLOT è stato somministrato nell'arco di 8 settimane (a cicli di 2 settimane), prima e dopo l'intervento chirurgico di gastrectomia, ed è stato confrontato in modo randomizzato con il gruppo di controllo trattato con il regime ECF. Dopo l'arruolamento di 716 pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea resecabile, con un follow-up mediano di 43 mesi, lo studio ha raggiunto l'endpoint primario mostrando un miglioramento significativo della sopravvivenza globale mediana (50 mesi vs 35 mesi) a favore del regime FLOT. (97) Dunque, nella pratica clinica, il FLOT è diventato il regime terapeutico perioperatorio standard per il trattamento di pazienti con tumore gastrico e della giunzione gastroesofagea resecabile (cT2-4 o cN+) con buone condizioni generali e senza comorbidità rilevanti. Sfortunatamente, il regime FLOT è associato a una tossicità non trascurabile, comprendente neutropenia, neuropatia periferica, diarrea e fatigue, che possono compromettere il completamento del trattamento programmato. Il percorso standard prevede generalmente 4 cicli prima dell'intervento, seguiti da ristadiazione prima della chirurgia, e da 4 cicli dopo l'intervento. Nei pazienti con condizioni generali non ottimali o con patologie che potrebbero limitare la tollerabilità del FLOT, si tende a utilizzare regimi perioperatori come FOLFOX (oxaliplatino, L-leucovorina, 5-fluorouracile in bolo o infusione continua) o CAPOX (capecitabina orale e oxaliplatino endovenoso). (98)

Sono in corso numerosi studi per migliorare l'efficacia del regime FLOT. Lo studio di fase II RAMSES ha valutato l'aggiunta di ramucirumab al FLOT, mostrando una maggiore percentuale di resezioni con margini microscopicamente negativi (R0) (97% vs 83%), ma senza benefici nella risposta patologica completa (27% vs 30%).

Mentre il regime FLOT è attualmente il più utilizzato nei paesi occidentali, in Cina è raccomandato il regime SOX (S-1 + Oxaliplatino) per la terapia perioperatoria, sulla base dei risultati dello studio RESOLVE. (68) Tuttavia, la chemioterapia perioperatoria è meno raccomandata in Giappone, dal momento che non sono presenti sufficienti evidenze della superiorità di questa terapia sui pazienti giapponesi con tumore gastrico localmente localizzato.

1.3.2. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA PATOLOGICA ALLA CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Quale sia il migliore metodo per indagare la risposta alla chemioterapia neoadiuvante nel tumore gastrico localmente avanzato è ancora oggetto di dibattito. Ad oggi, sono disponibili due approcci principali: uno istopatologico, come i Tumor Regression Grade (TRG) di Mandard o Becker, e uno radiologico basato sulla TC. (99) Marcatori metabolici per la valutazione della risposta terapeutica, come la PET-TC con FDG, sono promettenti, ma al momento ancora in fase di studio. (100) Il principale limite dei metodi istopatologici è che si fondano esclusivamente sulla lesione primaria, senza valutare le informazioni relative ai linfonodi o ad eventuali sedi metastatiche. Inoltre, non prendono in considerazione i pazienti che diventano non idonei alla chirurgia dopo la chemioterapia neoadiuvante. I sistemi TRG classificano la quantità di cambiamenti regressivi dopo la chemioterapia perioperatoria, come la percentuale di tumore residuo rispetto al sito tumorale originario oppure la stima della fibrosi indotta dalla chemioterapia in relazione al tumore residuo. (101) (*Tabella III*) In particolare, nel sistema TRG secondo Mandard si individuano 5 livelli di regressione:

- TRG 1: regressione completa, senza cellule tumorali residue e con fibrosi estesa nella parete;

- TRG 2: rare cellule tumorali residue disperse nella fibrosi;
- TRG 3: aumento delle cellule tumorali residue, ma con prevalenza della fibrosi;
- TRG 4: il tumore residuo supera la fibrosi;
- TRG 5: assenza di regressione.

Regression grade	Relation between tumor and fibrosis			Proportion of residual tumor	
	Mandard	Dworak	Ryan	Becker	JGCA
Complete	TRG1; no residual cancer cell, total fibrosis	TRG4; no tumor cells, only fibrotic mass		TRG1a; 0% residual tumor	TRG3; 0% residual tumor
Subtotal	TRG2; rare residual cancer cells, scattered through the fibrosis	TRG3; difficult to find tumor cells microscopically, which scattered in fibrotic tissue	TRG1; no or rare residual cancer cells	TRG1b; <10% residual tumor	TRG2; 1–33% residual tumor
Partial	TRG3; more residual cancer cells, but outgrown by fibrosis	TRG2; easy to find tumor cells microscopically, with dominantly fibrotic changes	TRG2; more residual cancer cells	TRG2; 10–50% Residual tumor	TRG1b; 34–66% residual tumor
No response	TRG4; residual cancer cells outgrowing fibrosis TRG5; absence of regressive changes	TRG1; dominant tumor mass with obvious fibrosis TRG0; no regression	TRG3; residual cancer cells outgrowing fibrosis or no regression	TRG3; >50% residual tumor	TRG1a; >67% residual tumor TRG0; 100% residual tumor

TRG, tumor regression grade; JGCA, Japanese Gastric Cancer Association.

Tabella III: Sistema TRG. Fonte: Garbarino GM, Mainardi F, Berardi E, Zerunian M, Polici M, Campanelli M, et al. Tumor regression grade (TRG) for gastric cancer and radiological methods on predicting response to perioperative chemotherapy: a narrative review. Digestive Medicine Research

Per la valutazione radiologica esistono diversi approcci. Ad oggi, il più utilizzato quantifica la risposta al trattamento misurando i cambiamenti nelle dimensioni del tumore secondo i criteri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (102):

- Risposta Completa (CR): scomparsa di tutte le lesioni target. Qualsiasi linfonodo patologico (target o non target) deve avere il diametro minore che si è ridotto ad una lunghezza < 10 mm.
- Risposta Parziale (PR): almeno una diminuzione del 30% nella somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la somma dei diametri alla valutazione basale.
- Progressione di Malattia (PD): almeno un aumento del 20% nella somma dei diametri delle lesioni target, prendendo come riferimento la maggiore riduzione ottenuta durante il trattamento o la valutazione basale, se questa è la somma minore.

- Malattia Stabile (SD): riduzione o aumento nella somma dei diametri insufficiente per definirsi PR o PD.

Un altro possibile approccio è la valutazione della risposta sulla base del downstaging, tramite una procedura radiologica oppure una procedura composita radiologica/istopatologica. La prima compara lo stadio radiologico prima della chemioterapia (rTNM) a quello successivo alla chemioterapia (yrTNM) e si è dimostrata poco affidabile, poiché la presenza di edema e fibrosi ostacola una corretta valutazione delle categorie T e N alla TC dopo la chemioterapia neoadiuvante. (103) Per ovviare a questo problema, è stato proposto un metodo composito di downstaging, in cui lo stadio radiologico alla diagnosi (rTNM) viene confrontato con lo stadio patologico dopo la chemioterapia (ypTNM). Ad oggi, non sono disponibili sufficienti dati per valutare l'affidabilità di questo approccio. (104)

1.4. FOLLOW-UP

Un follow-up regolare può consentire la valutazione e il trattamento dei sintomi, il supporto psicologico e la diagnosi precoce delle recidive; inoltre dovrebbe essere personalizzato in base al singolo paziente e allo stadio della malattia. (105) È raccomandato un supporto nutrizionale, con particolare attenzione alle carenze di vitamine e minerali.

Nei pazienti sottoposti a trattamenti specifici per il tumore gastrico i controlli sono generalmente raccomandati ogni 6-12 settimane, al fine di evitare trattamenti inefficaci ed eventualmente valutare degli approcci alternativi. Una volta terminato il trattamento, le visite di controllo sono programmate ogni 3-6 mesi nel corso degli anni successivi per monitorare i sintomi ed individuare eventuali recidive di malattia tramite valutazioni radiologiche. (27)

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale del presente studio è valutare la risposta anatomopatologica alla chemioterapia perioperatoria con schema FLOT nei pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea sottoposti a resezione chirurgica. In particolare, verrà analizzata la risposta patologica al trattamento neoadiuvante in relazione alla variazione di stadio, confrontando la stadiazione clinica preoperatoria (cTNM) con quella patologica postoperatoria (ypTNM), nonché il ruolo del Tumor Regression Grade (TRG) secondo Mandard quale indicatore principale della risposta terapeutica.

Ulteriore obiettivo dello studio è identificare le variabili cliniche e preoperatorie, associate a una migliore risposta patologica alla chemioterapia neoadiuvante, al fine di individuare possibili fattori predittivi di efficacia del trattamento. Saranno, inoltre, valutate le variabili anatomo-patologiche sul pezzo operatorio in funzione della loro correlazione con l'entità della risposta ottenuta.

Infine, lo studio si propone di valutare la correlazione tra il grado di risposta patologica osservato sul pezzo operatorio e gli outcome oncologici a lungo termine, in particolare la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS), al fine di definire il valore prognostico della risposta alla chemioterapia perioperatoria.

3. MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO E SELEZIONE DELLA COORTE

In questo studio osservazionale retrospettivo sono stati arruolati pazienti affetti da carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea, sottoposti a chemioterapia neoadiuvante e chirurgia radicale tra ottobre 2017 e novembre 2025 presso la UOC Chirurgia Generale 1 dell'Azienda Ospedale - Università di Padova.

Sono stati inclusi pazienti adulti (età > 18 anni); di entrambi i sessi; affetti da adenocarcinoma resecabile e istologicamente confermato dello stomaco o del cardias (tipo II e III secondo Siewert); sottoposti a chemioterapia perioperatoria secondo il regime FLOT; sottoposti a chirurgia resettiva (gastrectomia totale, gastrectomia parziale oppure resezione esofagogastrica), associata a linfadenectomia D2 (secondo le Linee Guida Giapponesi per il trattamento del carcinoma gastrico) (41).

I criteri di esclusione comprendevano: pazienti oligometastatici; sottoposti a chirurgia up-front; sottoposti a procedure chirurgiche differenti da quelle precedentemente descritte (ad esempio resezioni wedge); non idonei alla chirurgia; sottoposti ad altri regimi terapeutici neoadiuvanti (FOLFOX, CROSS, XELOX, etc.)

I pazienti con istologia diversa dall'adenocarcinoma gastrico sono stati esclusi per evitare possibili bias derivanti dalla diversa prognosi associata a tipi istologici meno comuni (tumori neuroendocrini, GIST, sarcomi, linfomi, melanomi).

3.2. VARIABILI RACCOLTE

3.2.1. VALUTAZIONE PREOPERATORIA E STADIAZIONE DEL TUMORE

Nei pazienti selezionati secondo i criteri di inclusione, quando disponibili, sono stati raccolti e analizzati i seguenti dati: caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione (età, sesso, altezza, peso, BMI, consumo di alcol e tabacco), dati nutrizionali (NRS, NRI, albumina sierica, cachessia alla diagnosi), marker tumorali (CEA, CA19.9), comorbidità e patologie gastroesofagee preesistenti, precedenti

interventi chirurgici toracici e addominali, pregresse diagnosi oncologiche e chemioradioterapie, sintomi di presentazione, esami di laboratorio e radiologici, data della diagnosi, stadio clinico iniziale, sede del tumore, istologia, grado di differenziazione, tipo di trattamento neoadiuvante, tossicità correlata al trattamento neoadiuvante.

Lo stato funzionale e le comorbidità sono stati classificati rispettivamente mediante il Karnofsky Performance Status (KPS) e il Charlson Comorbidity Index (CCI) (106). Il punteggio CCI è stato calcolato sulla base della storia clinica e delle comorbidità di ciascun paziente. L'idoneità all'intervento è stata classificata mediante la classificazione dell'American Society of Anesthesiologists (ASA), assegnata nel periodo preoperatorio per stimare il rischio operatorio.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsia per la diagnosi istologica e la valutazione dell'estensione longitudinale del tumore. Tutti hanno, inoltre, eseguito TC torace-addome (ed eventualmente TC del collo in casi selezionati) per valutare l'estensione locale della malattia e per ottenere la stadiazione. L'ecoendoscopia (EUS) è stata utilizzata per ottenere ulteriori informazioni sulla profondità di infiltrazione tumorale e sul coinvolgimento linfonodale. La PET/TC con 18F-FDG è stata eseguita in casi selezionati con sospetto di localizzazioni metastatiche. In alcuni pazienti è stata effettuata una RMI addominale per escludere metastasi epatiche. In casi selezionati è stata eseguita una laparoscopia diagnostica con citologia peritoneale prima dell'inizio del trattamento per escludere disseminazione peritoneale. La stadiazione è stata effettuata secondo l'VIII edizione del sistema TNM AJCC/UICC. (26)

3.2.2. SCELTA TERAPEUTICA BASATA SU VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

Tutti i casi in questione sono stati discussi al Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) Esofago e Stomaco dell'Azienda Ospedale - Università di Padova, con la

partecipazione di chirurghi, oncologi, gastroenterologi, endoscopisti, radiologi, radioterapisti e anestesisti.

La decisione di sottoporre i pazienti a terapia neoadiuvante e successiva chirurgia resettiva è stata presa tenendo in considerazione: caratteristiche biologiche del tumore, stadio clinico iniziale, caratteristiche/comorbidità e volontà del paziente.

3.2.3. TERAPIA NEOADIUVANTE

Il regime chemioterapico a cui è stata sottoposta la popolazione di pazienti è costituito da 5-fluorouracile, leucovorin, oxaliplatino, docetaxel, secondo lo schema terapeutico FLOT, che prevede la somministrazione di 4 cicli ogni 2 settimane prima dell'intervento. Al termine del trattamento neoadiuvante, tutti i pazienti sono stati sottoposti a ristadiatione tramite almeno EGDS e TC con mezzo di contrasto iodato (salvo controindicazioni). La risposta clinica è stata valutata secondo il sistema ycTNM AJCC/UICC (VIII edizione). (28)

3.2.4. CHIRURGIA

Ai fini dello studio sono stati considerati esclusivamente i pazienti sottoposti a resezione chirurgica. L'approccio chirurgico è stato scelto in base alla sede e all'estensione del tumore. Le procedure eseguite comprendevano: gastrectomia totale, gastrectomia parziale, resezione esofagogastrica con ricostruzione tramite esofagogastroplastica. Gli interventi sono stati eseguiti con tecnica laparotomica, ibrida o completamente laparoscopica. I pazienti sono stati sottoposti a linfadenectomia D2. In alcuni casi è stata eseguita una laparoscopia esplorativa precedente alla chirurgia per escludere la presenza di carcinosi peritoneale e/o metastasi. La ricostruzione del transito digestivo mediante anastomosi esofago-digiunale su ansa alla Roux-en-Y è stata generalmente realizzata con suturatrice circolare meccanica. In casi selezionati è stato necessario il confezionamento di una digiunostomia.

La radicalità chirurgica è stata definita come R0 in caso di assenza di residuo tumorale microscopico e macroscopico, R1 in caso di residuo microscopico, infine R2 in presenza di residuo macroscopico.

Al termine della chirurgia radicale, il pezzo operatorio è stato esaminato da un anatomopatologo, che ha eseguito la ristadiazione della neoplasia secondo il sistema TNM AJCC/UICC (VIII edizione) (28). In particolare, sono stati raccolti i seguenti dati: stadio patologico (ypTNM), numero totale di linfonodi asportati, numero di linfonodi metastatici, grading istologico, infiltrato linfocitario peritumorale; invasione linfovaskolare e perineurale; marker molecolari (TP53, EBER, HER-2, PD-L1 CPS, MSI).

3.2.5. DECORSO POST-OPERATORIO

Tutti i pazienti sono stati monitorati nel periodo post-operatorio. Al sesto giorno postoperatorio è stato eseguito uno studio radiologico con mezzo di contrasto idrosolubile. In presenza di sospette complicanze, specialmente a carico della anastomosi, sono stati eseguiti ulteriori accertamenti endoscopici e con TC con mezzo di contrasto. In caso di complicanze, queste sono state valutate secondo la classificazione di Clavien-Dindo (107) e raggruppate in complicanze che non richiedevano procedure in anestesia generale (< IIIb) e complicanze che richiedevano procedure in anestesia generale ($\geq$ IIIb). (*Tabella IV*) Sono state considerate le complicanze insorte entro i primi 90 giorni dall'intervento.

La mortalità perioperatoria è stata definita come mortalità intraospedaliera oppure mortalità a 90 giorni dalla chirurgia.

Grado	Definizione
I	Qualsiasi deviazione dal normale decorso postoperatorio che non richieda trattamento farmacologico né interventi chirurgici, endoscopici o radiologici. Sono consentiti trattamenti con antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia. Questo grado include anche le infezioni della ferita chirurgica aperte e trattate al letto del paziente.
II	Complicanze che richiedono un trattamento farmacologico diverso da quelli consentiti per il grado I. Sono incluse anche le trasfusioni di sangue e la nutrizione parenterale totale.

III	Complicanze che richiedono un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico.
IIIa	Intervento eseguito senza anestesia generale.
IIIb	Intervento eseguito in anestesia generale.
IV	Complicanza potenzialmente letale (incluse le complicanze del sistema nervoso centrale) che richiede il ricovero e la gestione in terapia intensiva o unità di terapia critica (IC/ICU).
IVa	Disfunzione di un singolo organo (inclusa la necessità di dialisi).
IVb	Disfunzione multiorgano.
V	Decesso del paziente.

Tabella IV: Classificazione delle complicanze post-operatorie secondo Clavien-Dindo.

3.2.6. FOLLOW-UP

Dopo l'intervento i pazienti sono stati seguiti mediante controlli clinici e radiologici: a 1, 3, 6 e 12 mesi nel primo anno; ogni 6 mesi per i successivi 5 anni; successivamente con cadenza annuale. L'osservazione è proseguita fino al decesso oppure fino all'ultimo contatto documentato con il sistema sanitario. Sono state registrate l'eventuale recidiva, la sua data di riscontro e sede, la terapia scelta per il trattamento. La sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) è stata calcolata dalla data dell'intervento alla data del decesso o dell'ultimo follow-up. Invece, la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS) è stata calcolata dalla data della chirurgia alla recidiva, all'ultimo follow-up o al decesso. Le cause di morte sono state suddivise in: correlate al tumore e non correlate al tumore.

3.3. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA PATOLOGICA— RAGIONAMENTO IN DUE FASI

In una prima fase, la risposta al trattamento neoadiuvante è stata valutata confrontando la stadiazione clinica preoperatoria con la stadiazione patologica ottenuta dopo l'intervento chirurgico (cStadio → ypStadio). Sulla base di tale confronto, i pazienti sono stati suddivisi in tre categorie: *downstaging*, indicativo di una risposta favorevole al trattamento; *stable disease*; e *upstaging*, suggestivo di progressione di malattia o di risposta sfavorevole. L'analisi basata sul cambiamento di stadio deve, tuttavia, essere

interpretata considerando i limiti intrinseci della stadiazione clinica pretrattamento: la classificazione iniziale (cTNM), ottenuta mediante TC, PET ed ecoendoscopia, presenta infatti un'accuratezza non ottimale, in particolare nella valutazione del coinvolgimento parietale. Di conseguenza, il confronto tra stadio clinico e stadio patologico può risentire di fenomeni di sovra- o sotto-stadiazione iniziale e non riflettere esclusivamente la reale risposta biologica al trattamento. Ad esempio, un paziente può risultare in downstaging semplicemente perché era stato sovrastadiato alla TC.

Dunque, la regressione tumorale in risposta alla chemioterapia neoadiuvante è stata valutata usando il sistema TRG secondo Mandard (101): TRG 1 = regressione completa, senza cellule tumorali residue e con fibrosi estesa nella parete, TRG 2 = rare cellule tumorali residue disperse nella fibrosi, TRG 3 = aumento delle cellule tumorali residue, ma con prevalenza della fibrosi, TRG 4 = il tumore residuo supera la fibrosi, TRG 5 = assenza di regressione. Una volta scelto il Tumor Regression Grade secondo Mandard come parametro di valutazione della risposta patologica alla chemioterapia neoadiuvante, sulla base delle evidenze presenti in letteratura, sono stati individuati due gruppi: Mandard 1-2 (buona risposta) e Mandard 3-4-5 (risposta insufficiente).

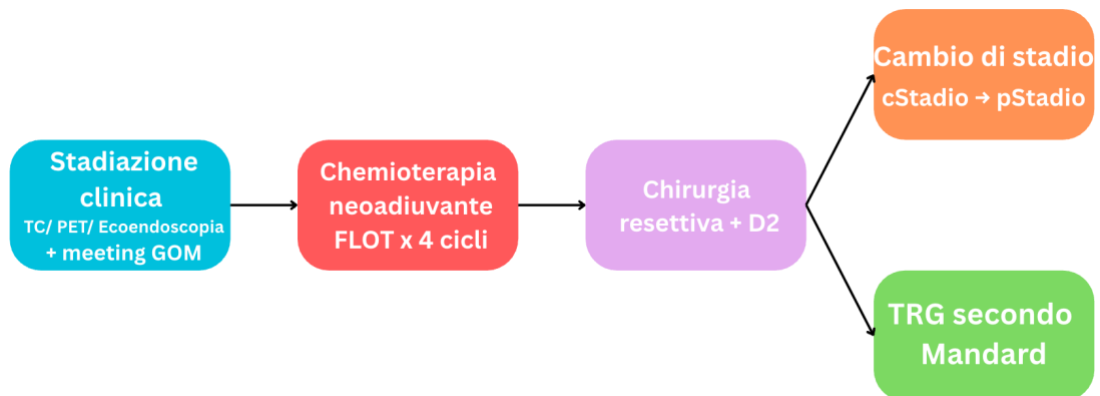


Figura 5: Schema del percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti in studio.

3.4. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica dei dati è stata eseguita mediante l'impiego di software dedicati. Le curve di sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e di sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS) sono state elaborate utilizzando il software GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), mediante il metodo di Kaplan-Meier, con stima delle probabilità di sopravvivenza nel tempo.

Le analisi volte a valutare l'associazione tra le caratteristiche clinico-patologiche della popolazione in studio, i fattori prognostici e predittivi e la risposta patologica sono state condotte mediante il software JASP (JASP Team). Per le variabili categoriche è stata utilizzata l'analisi tramite tabelle di contingenza con test del χ^2 (chi quadrato) per valutare l'eventuale associazione tra le variabili considerate. Per le variabili quantitative sono stati impiegati test parametrici, in particolare il t-test per il confronto tra due gruppi e l'analisi della varianza (ANOVA) per il confronto tra più gruppi, accompagnati dalle relative statistiche descrittive. Nei casi in cui le assunzioni dei test parametrici non fossero soddisfatte (es. variabili ordinali o distribuzioni non normali), è stato utilizzato il test di Mann-Whitney come alternativa non parametrica. Per le variabili categoriche con celle a bassa frequenza è stato applicato il test esatto di Fisher. I risultati sono stati considerati statisticamente significativi per valori di p inferiori a 0,05.

4. RISULTATI

4.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE

La coorte comprende 73 pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea (tipo 2 e 3 secondo Siewert) localmente avanzato. La popolazione è costituita prevalentemente da soggetti di sesso maschile ($n=61$; 83,6%), mentre le donne rappresentano il 16,4% del campione ($n=12$). L'età media alla diagnosi era di $62,45 \pm 9,15$ anni. 28 pazienti (38,4%) avevano una diagnosi di adenocarcinoma dello stomaco: il 50% localizzato nel corpo/fondo e il restante 50% a livello dell'antro gastrico. 45 pazienti (61,6%) presentavano un adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, di questi 35 erano di tipo Siewert 2 e 10 di tipo Siewert 3.

Relativamente ai marker tumorali, i livelli sierici pretrattamento di CEA e CA19.9 erano disponibili rispettivamente per 38 e 43 pazienti. I valori medi osservati erano pari a $24,27 \pm 10,83$ ng/mL per il CEA e $103,50 \pm 344,33$ U/mL per il CA19.9.

Per quanto riguarda il performance status della popolazione, 62 pazienti (86,1%) presentavano un ECOG Performance Status pari a 0 e 10 pazienti (13,9%) un ECOG Performance Status pari a 1. Analogamente, la maggior parte dei soggetti in studio (93%) mostrava un Karnofsky Performance Status superiore a 80, mentre soltanto 5 (7%) presentavano un valore ≤ 80 . Il Charlson Comorbidity Index risultava ≤ 5 in 62 pazienti (84,9%) e >5 negli 11 pazienti rimanenti (15,1%). Le comorbidità cardiovascolari erano presenti nel 52% dei pazienti, quelle metaboliche nel 24,7%, mentre una pregressa diagnosi di neoplasia era riportata nel 12,3% dei casi.

Dal punto di vista nutrizionale, il BMI medio alla diagnosi era pari a $26,92 \pm 12,23$ kg/m², mentre uno stato di cachessia, definito secondo i criteri di Fearon et al., era presente in 30 di 67 pazienti valutati (44,8%). Inoltre, un totale di 26 pazienti (35,6%) lamentava disfagia alla diagnosi. Per quanto riguarda il rischio nutrizionale, il valore medio di Nutritional Risk Score (NRS) nella coorte era pari a $1,44 \pm 1,24$, mentre il

Nutritional Risk Index (NRI), disponibile per 54 pazienti, mostrava un valore medio pari a $95,93 \pm 4,49$. Inoltre, considerando il NRI categorizzato ($0 = \text{NRI} \geq 97,5$ - ben nutrito/ malnutrizione lieve, $1 = \text{NRI} < 97,5$ - malnutrizione mod/grave), la popolazione riportava un valore medio pari a $0,53 \pm 0,51$.

La distribuzione dello stadio clinico complessivo ha mostrato 7 pazienti (9,6%) in stadio I, 17 (23,3%) in stadio II, 48 (65,7%) in stadio III e 1 paziente (1,4%) in stadio IV. In particolare, per quanto riguarda la categoria cT, la maggior parte dei pazienti presentava una malattia localmente avanzata, con prevalenza degli stadi cT3 (61,6%) e cT2 (23,3%), mentre i pazienti classificati come cT1 e cT4 costituivano rispettivamente l'1,4% e il 13,7% della coorte. Relativamente allo stadio linfonodale clinico, 13 pazienti (17,8%) risultavano cN0, 29 (39,7%) cN1, 27 (37%) cN2 e 4 (5,5%) cN3. Tutti i pazienti inclusi nello studio risultavano cM0 al momento della diagnosi, in quanto criterio di inclusione presente nella sezione Materiali e Metodi.

Tutti i pazienti del presente studio sono stati sottoposti a chemioterapia neoadiuvante secondo il regime FLOT (4 cicli) e sottoposti a ristadiazione tramite EGDS e TC. In seguito alla terapia, 36 pazienti (49,3%) sono stati sottoposti a gastrectomia totale, 14 (19,2%) a gastrectomia parziale e 23 (31,5%) a resezione esofagogastrica. 33 pazienti hanno riportato complicanze post-operatorie: di questi, 6 hanno riportato complicanze classificate come IIIb o superiori secondo la classificazione di Clavien-Dindo. Nessuno dei pazienti in studio è deceduto nel periodo peri-operatorio.

57 pazienti (78,1%) hanno completato la chemioterapia perioperatoria e, nello specifico, 51 hanno completato lo schema FLOT: di questi due pazienti hanno completato solo 2 cicli (per insorgenza di tossicità respiratoria ed infettiva), altri due pazienti ne hanno svolti 3 (per insorgenza di tossicità non meglio specificata) e un paziente è stato sottoposto all'intera terapia di 4 cicli ad un dosaggio ridotto al 70% a causa di un pregresso trapianto di rene. 2 pazienti hanno seguito lo schema terapeutico FOLFOX e un paziente lo schema XELOX in fase adiuvante, per impossibilità a

concludere il FLOT a causa di condizioni generali non ottimali. 11 pazienti (15,1%) non hanno completato la chemioterapia perioperatoria a causa di pregressa tossicità. Non si hanno a disposizione i dati dei 5 pazienti restanti.

Infine, il 24,7% dei pazienti (n=18) ha manifestato una recidiva dopo il completamento del trattamento: il peritoneo è stata la sede più frequentemente interessata dal processo metastatico (n=12, 66,7%). Dei 73 pazienti totali in studio, 10 (13,7%) sono deceduti: 8 di questi a causa della progressione della malattia, 1 per altra causa (non specificata) e 1 per causa non nota. La media di sopravvivenza dell'intera coorte è di $31,73 \pm 21,59$ mesi.

4.2. CAMBIO DI STADIO E TRG DICOTOMIZZATO

Dalla analisi del cambio di stadio (cTNM $\rightarrow$ ypTNM), è emerso che 31 pazienti (42,5%) hanno mostrato un downstaging, 33 pazienti (45,2%) uno stato di stable disease, 9 pazienti un upstaging (12,3%). Dall'altra parte, nella coorte analizzata (n=73), la distribuzione dei gradi di regressione tumorale secondo la classificazione di Mandard ha evidenziato una risposta patologica completa o quasi completa (TRG 1-2) nel 26% dei pazienti (n=19), mentre la maggioranza ha presentato una risposta parziale o assente (TRG 3-4-5, 74%, n=54). Nella *Tabella V*, è mostrata la distribuzione del TRG all'interno della popolazione. Il grado TRG 4 rappresenta la categoria più frequente (43.8%, n=32), seguito dal TRG 3 (27.4%, n=20), il che riflette il profilo di risposta tipicamente osservato nei carcinomi gastroesofagei avanzati trattati con chemioterapia perioperatoria.

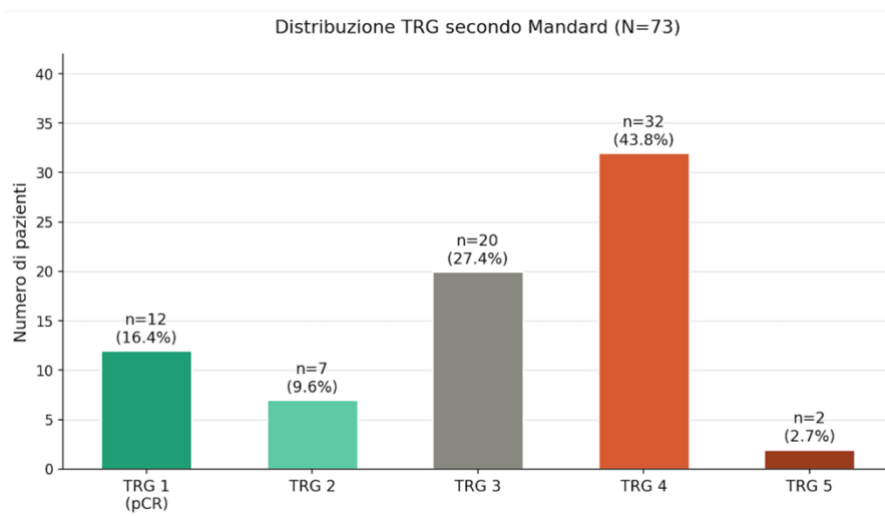


Tabella V: Distribuzione dei gradi di regressione tumorale secondo la classificazione di Mandard.

Prendendo in considerazione i singoli TRG, nei pazienti con risposta patologica completa (TRG 1) il downstaging è stato universale (100%), mentre nei pazienti con TRG 2 si è osservato nel 71% dei casi. Al contrario, nei pazienti con risposta minima (TRG 4) il downstaging si è verificato solo nel 22% dei casi, con la malattia stabile come esito prevalente (59%). Invece, valutando la correlazione tra downstaging e TRG dicotomizzato, emerge che i pazienti con TRG Mandard 1-2 hanno presentato downstaging nell'89% dei casi, mentre tale percentuale si è ridotta al 26% nei pazienti con TRG Mandard 3-4-5.

L'analisi della relazione tra TRG e variazione di stadio dopo la chemioterapia perioperatoria ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa ($\chi^2=28.03$, $p<.001$) (Tabella VI). Questi risultati indicano una significativa concordanza tra regressione patologica e riduzione dello stadio di malattia, supportando l'impiego del TRG come principale indicatore della risposta al trattamento nelle successive analisi.

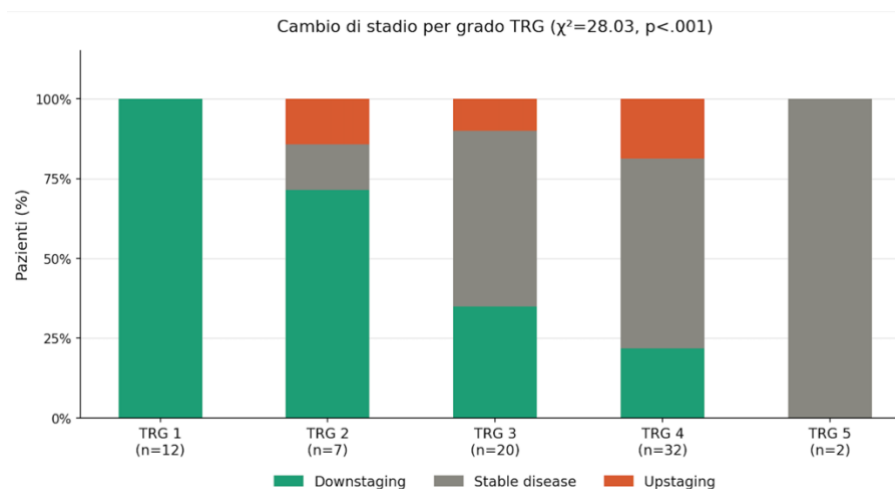


Tabella VI: Associazione tra TRG secondo Mandard e variazione di stadio.

4.3. ANALISI DELLE VARIABILI PREDITTIVE

Il confronto tra i pazienti con risposta patologica buona (TRG 1-2) e quelli con risposta patologica insufficiente (TRG 3-4-5) non ha evidenziato differenze statisticamente significative per le variabili demografiche basali considerate (sesso, età, marcatori tumorali, performance status e principali comorbidità) (Tabella VII).

	COORTE (n=73)	TRG 1-2 (n=19)	TRG 3-4-5 (n=54)	P value
Sesso				.419
M, n (%)	61 (83,6%)	17 (89,5%)	44 (81,5%)	
F, n (%)	12 (16,4%)	2 (10,5%)	10 (18,5%)	
Età alla diagnosi (anni), media $\pm$ DS	62,45 $\pm$ 9,15	62,79 $\pm$ 10,17	62,33 $\pm$ 8,86	.610
CEA (ng/mL) *calcolata su 38 pazienti	24,27 $\pm$ 10,83	8 $\pm$ 4,3	30 $\pm$ 3,7	.244
CA19.9 (U/mL) *calcolato su 43 pazienti	103,50 $\pm$ 344,33	86,17 $\pm$ 162,2	109,6 $\pm$ 396,8	.846

ECOG PS	(n = 72)	(n = 19)	(n = 53)	.205
0, n (%)	62 (86,1%)	18 (94,7%)	44 (83%)	
1, n (%)	10 (13,9%)	1 (5,3%)	9 (17%)	
Karnofsky PS	(n = 72)	(n = 19)	(n = 53)	.474
≤80n (%)	67 (93%)	17 (89,5%)	50 (94,3%)	
>80, n (%)	5 (7%)	2 (10,5%)	3 (5,7%)	
Charlson Comorbidity Index				.919
≤5	62 (84,9%)	16 (84,2%)	46 (85,2%)	
>5	11 (15,1%)	3 (15,8%)	8 (14,8%)	
Comorbidità				
Cardiologica, n (%)	38 (52%)	9 (47,4%)	29 (53,7%)	.634
Metabolica, n (%)	18 (24,7%)	5 (26,3%)	13 (24,1%)	.845
Pregressa neoplasia, n (%)	9 (12,3%)	1 (5,3%)	8 (14,8%)	.276

Tabella VII: Caratteristiche demografiche basali dei pazienti

Dal punto di vista nutrizionale, Il BMI medio alla diagnosi non differiva significativamente tra i due gruppi di pazienti, così come lo stato di cachessia. Sebbene la sua prevalenza fosse inferiore nel gruppo TRG 1-2 rispetto al gruppo TRG 3-4-5 (31,6% vs 50%), tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Per quanto riguarda il rischio nutrizionale, i pazienti con risposta patologica favorevole presentavano valori di NRS significativamente inferiori rispetto ai pazienti con TRG 3-4-5 ($0,95 \pm 1,13$ vs $1,61 \pm 1,24$; $p=.043$). Inoltre, il NRI categorizzato, disponibile per 51 pazienti, mostra una tendenza ad associarsi al TRG, con p-value vicino alla significatività ($p=.066$) (Tabella VIII)

I livelli sierici di albumina, disponibili per 40 pazienti, erano sovrapponibili tra i gruppi di confronto e non mostravano associazioni significative con la risposta patologica al trattamento.

	COORTE (n=73)	TRG 1-2 (n=19)	TRG 3-4-5 (n=54)	Pvalue
BMI alla diagnosi (kg/m ²), media ± DS	26,92 ± 12,23	25,06 ± 3,14	27, 58 ± 14	.603
NRS , media ± DS	1,44 ± 1,24	0,95 ± 1,13	1,61 ± 1,24	0.043
NRI , media ± DS	(n=54) 95,93 ± 4,49	(n=14) 97,72 ± 3,7	(n=40) 95,3 ± 5,2	.128
NRI (0=NRI ≥ 97,5 - ben nutrito/ malnutrizione lieve, 1=NRI < 97,5 - malnutrizione mod/grave)	(n=51) 0,53 ± 0,51	(n=13) 0,31 ± 0,48	(n=38) 0,61 ± 0,5	.066
Cachessia alla diagnosi (sec.Fearon, 2011)	(n=67)	(n=19)	(n=48)	.172
No, n (%)	37 (55,2%)	13 (68,4%)	24 (50%)	
Si, n (%)	30 (44,8%)	6 (31,6%)	24 (50%)	
Albumina sierica , media ± DS	(n=40) 37,67 ± 4,05	(n=10) 38,7 ± 6,1	(n=30) 37,33 ± 3,16	.125

Tabella VIII: Variabili nutrizionali.

Nella stadiazione clinica pretrattamento, per quanto riguarda la categoria cT, non sono emerse differenze significative nella distribuzione tra i due gruppi. Invece, relativamente allo stadio linfonodale clinico, cN risultava significativamente inferiore nei pazienti responder rispetto ai non responder ($1,0 \pm 0,67$ vs $1,5 \pm 0,82$; $p = 0,019$). Infine, non sono state osservate differenze statisticamente significative nella distribuzione degli stadi clinici tra i gruppi in studio. (Tabella IX)

	COORTE (n=73)	TRG 1-2 (n=19)	TRG 3-4-5 (n=54)	P value
cT				.898
1, n (%)	1 (1,4%)	0 (0,00%)	1 (1,8%)	
2, n (%)	17 (23,3%)	5 (26,3%)	12 (22,2%)	
3, n (%)	45 (61,6%)	11 (57,9%)	34 (63%)	
4, n (%)	10 (13,7%)	3 (15,8%)	7 (13%)	
cN				.019
0, n (%)	13 (17,8%)	4 (21%)	9 (16,7%)	
1, n (%)	29 (39,7%)	11 (58%)	18 (33,3%)	
2, n (%)	27 (37%)	4 (21%)	23 (42,6%)	
3, n (%)	4 (5,5%)	0	4 (7,4%)	
cM				n.s.
0, n (%)	73 (100%)	19 (100%)	54 (100%)	
Stadio clinico				.918
1, n (%)	7 (9,6%)	2 (10,5%)	5 (9,3%)	
2, n (%)	17 (23,3%)	5 (26,3%)	12 (22,2%)	
3, n (%)	48 (65,7%)	12 (63,2%)	36 (66,7%)	
4, n (%)	1 (1,4%)	0	1 (1,8%)	

Tabella IX: Caratteristiche dello stadio clinico.

Come mostrato in *Tabella X*, nessuna delle caratteristiche istologiche e molecolari analizzate sulle biopsie pretrattamento mostra una correlazione statisticamente significativa con il TRG secondo Mandard.

	COORTE (n=73)	TRG 1-2 (n=19)	TRG 3-4-5 (n=54)	P value
Ist. sec. Lauren	(n = 38)	(n = 9)	(n = 29)	.840
Intestinale, n (%)	28 (73,7%)	7 (77,8%)	21 (72,4%)	
Diffuso, n (%)	9 (23,7%)	2 (22,2%)	7 (24,1%)	
Misto, n (%)	1 (2,6%)	0	1 (3,5%)	
Ist. sec. WHO 2019	(n = 32)	(n = 6)	(n = 26)	.545
Papillare, n (%)	1 (3,1%)	0	1 (3,8%)	
Tubulare, n (%)	19 (59,3%)	3 (50%)	16 (61,6%)	
A cell poco coese, n (%)	4 (12,5%)	2 (33,3%)	2 (7,7%)	
Mucinoso, n (%)	8 (25%)	1 (16,7%)	7 (26,9%)	
Cell signet ring	(n = 57)	(n = 13)	(n = 44)	.823
No, n (%)	38 (66,7%)	9 (69,2%)	29 (65,9%)	
Si, n (%)	19 (33,3%)	4 (30,8%)	15 (34,1%)	
Grading	(n=42)	(n=9)	(n=33)	.829
0, n (%)	2 (4,8%)	0	2 (6,1%)	

1, n (%)	1 (2,4%)	0	1 (3%)	
2, n (%)	22 (52,4%)	5 (55,6%)	17 (51,5%)	
3, n (%)	17 (40,4%)	4 (44,4%)	13 (39,4%)	
MSI-H	(n=47)	(n=12)	(n=35)	.397
MSI-H, n (%)	2 (4,3%)	0	2 (5,7%)	
MSS, n (%)	45 (95,7%)	12 (100%)	33 (94,3%)	
HER-2	(n=51)	(n=13)	(n=38)	.238
HER-2 -, n (%)	48 (94,1%)	12 (92,3%)	36 (94,7%)	
HER-2 +, n (%)	3 (5,9%)	1 (7,7%)	2 (5,3%)	
PD-L1 cps	(n=40)	(n=10)	(n=30)	.196
≤5, n (%)	23 (57,5%)	4 (54%)	19 (63,3%)	
>5, n (%)	17 (42,5%)	6 (60%)	11 (26,7%)	

Tabella X: caratteristiche anatomopatologiche pretrattamento.

4.4. ANALISI DELLE VARIABILI ANATOMOPATOLOGICHE POST-TRATTAMENTO

Dopo la chirurgia resettiva, il pezzo operatorio e i linfonodi asportati sono stati analizzati dall'anatomopatologo per definire lo stadio patologico definitivo di ciascun paziente, come riportato nella *Tabella XI*. L'analisi dello stadio patologico postoperatorio ha evidenziato differenze significative tra i pazienti che hanno risposto alla terapia neoadiuvante e quelli che non hanno ottenuto una risposta sufficiente.

Per quanto riguarda pT, il gruppo TRG 1-2 presentava una marcata riduzione dell'estensione del tumore primitivo rispetto ai TRG 3-4-5. In particolare, il 63,2% dei responder mostrava una completa regressione del tumore primitivo (pT0), mentre nessun paziente non responder rientrava in questa categoria. Al contrario, gli stadi pT3 e pT4 erano riscontrati esclusivamente o prevalentemente nei non responder (50% e 20,4%, rispettivamente). Tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p < .001$).

Anche l'interessamento linfonodale patologico (pN) differiva significativamente tra i due gruppi ($p < .001$). La quasi totalità del gruppo TRG 1-2 presentava assenza di metastasi linfonodali (pN0, 94,7%), rispetto al 35,2% del TRG 3-4-5. Nessun paziente

responder presentava uno stadio pN2 o pN3, mentre tali categorie erano osservate esclusivamente nei non responder.

Per quanto riguarda la presenza di metastasi a distanza patologicamente documentate (pM), non sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Relativamente all'analisi dello stadio patologico complessivo, il 63,2% dei responder mostrava una risposta patologica completa, mentre nessun non responder apparteneva a questa categoria. Al contrario, gli stadi più avanzati (III e IV) erano significativamente più frequenti nei non responder (40,7% e 9,3%, rispettivamente) rispetto ai responder (5,3% e 0%). Anche questa differenza è risultata altamente significativa dal punto di vista statistico ($p < .001$).

	COORTE (n=73)	TRG 1-2 (n=19)	TRG 3-4-5 (n=54)	Pvalue
pT				< .001
0, n (%)	14 (19,2%)	12 (63,2%)	2 (3,7%)	
1, n (%)	10 (13,6%)	4 (21%)	6 (11,1%)	
2, n (%)	11 (15,1%)	3 (15,8%)	8 (14,8%)	
3, n (%)	27 (37%)	0	27 (50%)	
4, n (%)	11 (15,1%)	0	11 (20,4%)	
pN				< .001
0, n (%)	37 (50,7%)	18 (94,7%)	19 (35,2%)	
1, n (%)	13 (17,8%)	1 (5,3%)	12 (22,2%)	
2, n (%)	8 (11%)	0	8 (14,8%)	
3, n (%)	15 (20,5%)	0	15 (27,8%)	
pM				.550
0, n (%)	72 (98,6%)	19 (100%)	53 (98,1%)	
1, n (%)	1 (1,4%)	0	1 (2,9%)	
Stadio patologico				< .001
0, n (%)	12 (16,4%)	12 (63,2%)	0	
1, n (%)	11 (15,1%)	4 (21%)	7 (13%)	
2, n (%)	22 (30,1%)	2 (10,5%)	20 (37%)	
3, n (%)	23 (31,5%)	1 (5,3%)	22 (40,7%)	
4, n (%)	5 (6,9%)	0	5 (9,3%)	

Tabella XI: Stadio patologico.

In *Tabella XII* sono descritte le caratteristiche anatomo-patologiche post-trattamento dei pazienti.

L'analisi delle caratteristiche anatomo-patologiche ha evidenziato diverse differenze significative tra i gruppi TRG 1-2 e TRG 3-4-5 in risposta alla chemioterapia neoadiuvante. In particolare, la radicalità chirurgica (R0 vs R+) era ottenuta da 60 pazienti (83,3%) e risultava significativamente associata alla risposta al trattamento ($p = .028$). Tutti i pazienti responder ottenevano una resezione R0 (100%), mentre tra i non responder la percentuale di R+ era del 22,2%.

Anche il grading istologico mostrava un'associazione statisticamente significativa con la risposta patologica ($p = .043$), con una maggiore rappresentazione di tumori a basso grado tra i responder e una prevalenza di lesioni scarsamente differenziate tra i non responder. Infatti, nessun paziente del gruppo responder presentava un grading G4, in contrasto con 17 pazienti (36,2%) non responder appartenenti a questa categoria.

L'invasione vascolo-linfatica risultava fortemente correlata alla mancata risposta alla terapia ($p < .001$). Infatti, questa era presente soltanto nell'11,8% dei responder rispetto al 67,3% dei non responder. Un risultato analogo è stato osservato per l'invasione perineurale ($p < .001$): nessun responder presentava invasione perineurale, mentre questa caratteristica era riscontrabile nel 68% dei pazienti non responder.

Anche le variabili quantitative hanno mostrato differenze marcate. I non responder presentavano una dimensione media della lesione significativamente maggiore rispetto ai responder ($3,97 \pm 2,2$ cm vs $0,66 \pm 0,96$ cm; $p < .001$). Analogamente, il numero medio di linfonodi positivi (LINF+) era più elevato nei non responder ($4 \pm 5,16$ vs $0,16 \pm 0,50$; $p < .001$), così come il rapporto tra i linfonodi asportati e quelli risultati positivi (LNR) ($5,74 \pm 15,27\%$ vs $0,00 \pm 0,01\%$; $p < .001$).

Per quanto riguarda le classificazioni morfologiche, la classificazione di Borrmann e quella di Lauren non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi, con una distribuzione omogenea di entrambe tra i pazienti responder e non responder. Al contrario, la classificazione istologica WHO 2019 è risultata significativamente associata alla risposta alla terapia ($p = .001$), suggerendo una diversa

distribuzione dei sottotipi istologici tra responder e non responder, con particolare prevalenza del sottotipo mucinoso nel gruppo TRG 3-4-5 (41,5%) e assenza nel gruppo TRG 1-2.

Non sono emerse associazioni significative tra risposta alla chemioterapia e presenza di cellule ad anello con castone (signet ring), stato MSI, espressione di HER-2 o PD-L1 CPS. Infine, l'espressione di p53 ha mostrato una differenza al limite della significatività statistica ($p = .050$), con una maggiore frequenza del pattern wild-type nei responder rispetto ai non responder (75% vs 27,7%).

	COORTE (n = 73)	TRG 1-2 (n = 19)	TRG 3-4-5 (n = 54)	P value
Radicalità	(n = 72)	(n = 18)	(n = 54)	0.028
R0, n (%)	60 (83,3%)	18 (100%)	42 (77,8%)	
R+, n (%)	12 (16,7%)	0	12 (22,2%)	
Margini di resezione				
Margine prox	(n=64)	(n=10)	(n=54)	.268
+, n (%)	6 (9,9%)	0	6 (11,1%)	
-, (%)	58 (90,1%)	10 (100%)	48 (88,9%)	
Margine dist	(n=64)	(n=10)	(n=54)	.268
+, n (%)	6 (9,9%)	0	6 (11,1%)	
-, n (%)	58 (90,1%)	10 (100%)	48 (88,9%)	
Margine circon	(n=56)	(n=6)	(n=50)	.472
+, n (%)	4 (7,1%)	0	4 (8%)	
-, n (%)	52 (92,9%)	6 (100%)	46 (92%)	
Grading	(n = 53)	(n = 6)	(n = 47)	0.043
1, n (%)	3 (5,6%)	1 (16,7%)	2 (4,3%)	
2, n (%)	9 (17%)	3 (50%)	6 (12,8%)	
3, n (%)	24 (45,3%)	2 (33,3%)	22 (46,8%)	
4, n (%)	17 (32,1%)	0	17 (36,2%)	
Invasione vascolo-linfatica	(n = 66)	(n = 17)	(n = 49)	< .001
No, n (%)	31 (47%)	15 (88,2%)	16 (32,7%)	
Si, n (%)	35 (53%)	2 (11,8%)	33 (67,3%)	
Invasione perineurale	(n = 67)	(n = 17)	(n = 50)	< .001
No, (%)	33 (49,3%)	17 (100%)	16 (32%)	
Si, n (%)	34 (51,7%)	0	34 (68%)	

D lesione (cm) , media ± DS	3,11 ± 2,44	0,66 ± 0,96	3,97 ± 2,2	< .001
LINF +, media ± DS	3 ± 4,75	0,16 ± 0,50	4 ± 5,16	< .001
LNR (%), media ± DS	4,25 ± 13,34	0,00 ± 0,01	5,74 ± 15,27	< .001
Ist. sec. Bormann	(n = 23)	(n=2)	(n = 21)	.496
1 (polipoide), n (%)	4 (17,4%)	0	4 (19%)	
2 (fungiforme), n (%)	5 (21,7%)	0	5 (23,8%)	
3 (ulcerato), n (%)	11 (47,8%)	2 (100%)	9 (42,9%)	
4 (diffuso), n (%)	3 (13,1%)	0	3 (14,3%)	
Ist. sec. Lauren	(n = 29)	(n = 4)	(n = 25)	.652
Intestinale, n (%)	16 (55,2%)	3 (74%)	13 (52%)	
Diffuso, n (%)	11 (37,9%)	1 (25%)	10 (40%)	
Misto, n (%)	2 (6,9%)	0	2 (8%)	
Ist. sec. WHO 2019	(n = 46)	(n = 5)	(n = 41)	0.001
Papillare, n (%)	2 (4,3%)	2 (40%)	0	
Tubulare, n (%)	43 (50%)	2 (40%)	21 (51,2%)	
A cell poco coese, n (%)	3 (6,5%)	1 (20%)	2 (4,9%)	
Mucinoso, n (%)	17 (37%)	0	17 (41,5%)	
Misto, n (%)	1 (2,2%)	0	1 (2,4%)	
Cell signet ring	(n = 63)	(n = 9)	(n = 54)	.106
No, n (%)	41 (65,1%)	8 (88,9%)	33 (61,1%)	
Si, n (%)	22 (34,9%)	1 (11,1%)	21 (38,9%)	
MSI-H	(n=55)	(n=6)	(n = 49)	.724
MSI-H, n (%)	1 (1,8%)	0	1 (2%)	
MSS, n (%)	54 (98,2%)	6 (100%)	48 (98%)	
Espressione P53	(n = 51)	(n = 4)	(n = 47)	0.050
P53 WT, n (%)	16 (45,7%)	3 (75%)	13 (27,7%)	
P53 -/- o +/-, n (%)	35 (54,3%)	1 (25%)	34 (72,3%)	
HER-2	(n = 60)	(n = 7)	(n=51)	.601
HER-2 -, n (%)	58 (96,7%)	7 (100%)	51 (100%)	
HER-2 +, n (%)	2 (3,3%)	0	0	
PD-L1 cps	(n = 56)	(n=6)	(n=50)	.708
≤5, n (%)	32 (57,1%)	3 (50%)	29 (58%)	
>5, n (%)	24 (42,9%)	3 (50%)	21 (42%)	

Tabella XII: Caratteristiche anatomo-patologiche dei pazienti

4.5. ANALISI DELLA SOPRAVVIVENZA

Le curve di sopravvivenza globale (OS) (*Figura 6*) mostrano una tendenza alla separazione precoce tra i due gruppi (HR 2.6, 95% CI 0.6-10.5), che non raggiunge la significatività statistica (log-rank $p=0.178$), verosimilmente per il limitato numero di eventi ($n=10$) e l'imaturità del follow-up.

La sopravvivenza libera da malattia (DFS) (*Figura 7*) risultava significativamente superiore nel gruppo responder (TRG 1-2) rispetto al gruppo non responder (TRG 3-4-5) (log-rank $p=0.019$, HR 2.78, 95% CI 1.18-6.56). La mediana DFS non era raggiunta nel gruppo Mandard 1-2, mentre era di 38 mesi nel gruppo Mandard 3-4-5.

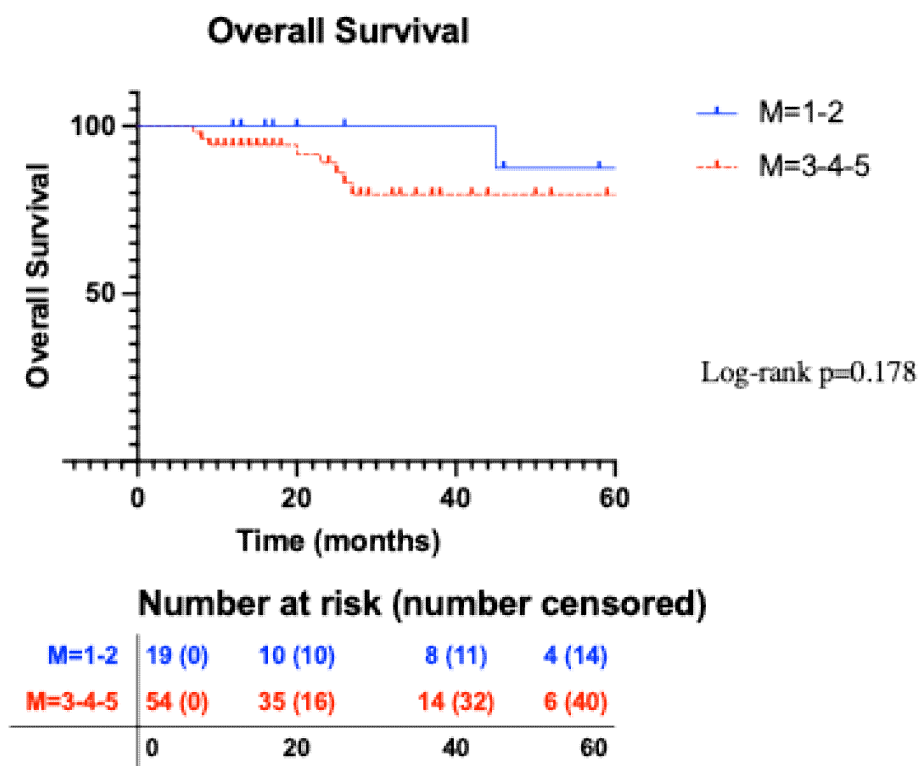


Figura 6: Sopravvivenza globale della popolazione.

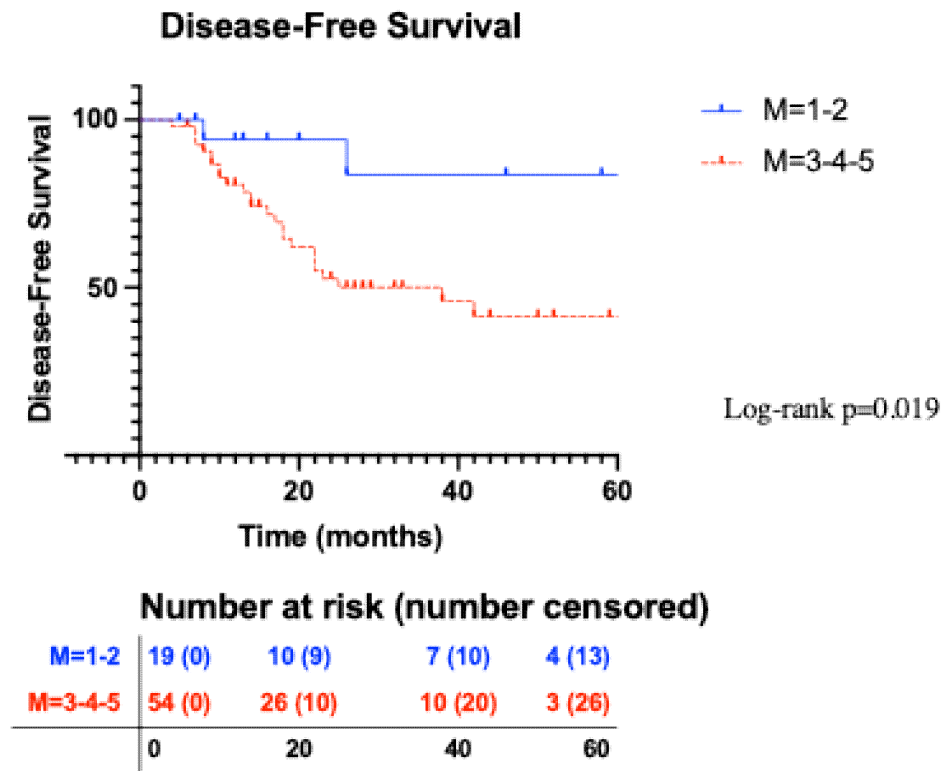


Figura 7: Sopravvivenza libera da malattia della popolazione.

4.6. REGRESSIONE LOGISTICA (FATTORI PREDITTIVI DEL TRG)

All'analisi multivariata, NRS (OR 1.95, $p= .043$) e cN clinico (OR 2.39, $p= .019$) risultavano predittori indipendenti di risposta patologica, suggerendo che lo stato nutrizionale e il coinvolgimento linfonodale pretrattamento influenzano la risposta alla neoadiuvante.

5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'adenocarcinoma dello stomaco e della giunzione gastroesofagea è una delle neoplasie associate a prognosi peggiori a livello globale, in parte a causa della difficoltà di ottenere diagnosi precoci. Attualmente, la chirurgia resettiva è l'unica opzione di trattamento curativo e gli outcome oncologici sono fortemente correlati all'ottenimento della radicalità chirurgica. Nel trattamento di pazienti con tumore localmente avanzato, l'approccio più utilizzato prevede la somministrazione di chemioterapia perioperatoria in associazione alla chirurgia resettiva, con l'intento di ridurre le dimensioni della lesione e rendere i pazienti eleggibili all'intervento. Attualmente, la risposta istologica alla terapia neoadiuvante è considerato un fattore prognostico critico.

Il presente studio ha revisionato retrospettivamente i dati di 73 pazienti affetti da adenocarcinoma dello stomaco e della giunzione gastroesofagea (tipo 2 e 3 secondo Siewert), sottoposti a chemioterapia neoadiuvante secondo il regime FLOT seguita da chirurgia resettiva. Uno degli obiettivi principali è stato individuare un parametro affidabile e riproducibile indicatore della risposta anatomopatologica alla terapia neoadiuvante. In secondo luogo, lo studio si è proposto di identificare eventuali caratteristiche cliniche pretrattamento e anatomopatologiche associate ad una migliore risposta patologica. Infine, è stata valutata la relazione tra il TRG e gli outcome oncologici a lungo termine (Overall Survival e Disease-Free Survival).

Nella nostra casistica è emersa una correlazione statisticamente significativa tra TRG secondo Mandard e variazione di stadio (cTNM $\rightarrow$ ypTNM) ($\chi^2=28.03$, $p<.001$). Nei pazienti con risposta patologica completa (TRG 1) il downstaging è stato universale (100%), mentre nei pazienti con TRG 2 si è osservato nel 71% dei casi. Al contrario, nei pazienti con risposta minima (TRG 4) il downstaging si è verificato solo nel 22% dei casi. Questi dati confermano che i due indicatori descrivono aspetti correlati del medesimo fenomeno biologico, in accordo con quanto riportato da Derieux et al. (108). Il loro studio ha valutato la risposta patologica alla terapia neoadiuvante di 109 pazienti con adenocarcinoma gastrico utilizzando il TRG sec. Mandard e ha evidenziato una

correlazione assoluta tra regressione tumorale e downstaging ($p < .001$): nel 62,5% dei responder è stato riscontrato downstaging, in contrasto al solo 24,1% dei non-responder. Queste evidenze supportano l'impiego nel presente studio del TRG secondo Mandard come parametro indicatore della risposta patologica.

Sulla base delle evidenze presenti in letteratura e dei risultati ottenuti, la popolazione è stata suddivisa in due gruppi: TRG 1-2 (buona risposta) e TRG 3-4-5 (risposta insufficiente). Nello specifico, nella coorte analizzata ($n=73$), il 26% dei pazienti ha ottenuto una buona risposta patologica (TRG 1-2), mentre il 74% ha mostrato una risposta incompleta o assente (TRG 3-4-5). Questi dati sono sostanzialmente sovrapponibili a quanto riscontrato in letteratura negli studi di Tong et al. (109), dove la percentuale di risposta patologica TRG 1-2 al regime neoadiuvante FLOT era del 32%, e di Derieux et al. (108), che riportavano una percentuale di risposta TRG 1-2 pari al 21,1%, con un'oscillazione quindi tra il 20 e il 35%.

Inoltre, nel presente studio i pazienti con TRG 1-2 hanno presentato downstaging nell'89% dei casi, mentre tale percentuale si è ridotta al 26% nei pazienti con TRG 3-4-5, a conferma ulteriore della correlazione tra la risposta patologica e il downstaging.

Lo studio delle variabili correlate alla risposta patologica ha preso in considerazione le caratteristiche demografiche, cliniche, nutrizionali e anatomopatologiche sia pre- sia post-trattamento della coorte.

Non sono emerse associazioni statisticamente significative tra risposta patologica e variabili demografiche o cliniche rilevanti, quali età alla diagnosi, sesso, performance status, marker tumorali, BMI o presenza di cachessia alla diagnosi.

È stata osservata una correlazione significativa tra TRG e Nutritional Risk Score ($0,95 \pm 1,13$ vs $1,61 \pm 1,24$, $p=.043$): pazienti con un NRS alla diagnosi più basso appartenevano prevalentemente al gruppo con buona risposta patologica. È stata inoltre notata una tendenza alla significatività statistica per il Nutritional Risk Index categorizzato ($0,31 \pm 0,48$ vs $0,61 \pm 0,5$, $p=.066$): è plausibile ipotizzare che un campione numericamente più ampio possa far evidenziare un'associazione più robusta.

Gli studi a supporto dell'associazione diretta tra rischio nutrizionale pretrattamento e risposta patologica nel carcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea sono ancora limitati, ma diverse evidenze supportano l'esistenza di un legame biologico plausibile.

In particolare, nello studio di Sun et al. (110) su pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico localmente avanzato sottoposti a immunochemioterapia neoadiuvante, sia il Nutrition Risk Score 2002 sia il CONUT (Controlling Nutritional status) score sono risultati predittori indipendenti della regressione tumorale patologica: pazienti con valori CONUT-NRS2002 minori mostravano tassi significativamente superiori di risposta al trattamento ($p = .003$).

Lin et al. (111) hanno dimostrato che una perdita ponderale superiore al 2,95% durante il trattamento neoadiuvante era associata a una peggiore risposta terapeutica. Inoltre, nello studio di Seo et al. (112), la sarcopenia e l'ipoalbuminemia sono state correlate a maggiore tossicità, riduzioni di dose e interruzioni precoci della chemioterapia, fattori che potrebbero ridurre l'intensità di dose ricevuta e la probabilità di ottenere una risposta patologica favorevole.

Lo stadio clinico pretrattamento non ha mostrato una correlazione significativa con il grado di regressione tumorale secondo Mandard. In particolare, non sono emerse differenze significative nella distribuzione della categoria cT tra i pazienti responder e non responder ($p = .898$). Al contrario, lo stadio linfonodale cN è risultato significativamente inferiore nei pazienti con buona risposta patologica rispetto ai non responder ($1,0 \pm 0,67$ vs $1,5 \pm 0,82$; $p = .019$), suggerendo una possibile associazione tra un minor coinvolgimento linfonodale iniziale e una maggiore sensibilità alla chemioterapia neoadiuvante. La discordanza tra cT e cN come valori predittivi potrebbe essere giustificata dai limiti intrinseci della stadiazione clinica e dal rischio intrinseco di sovra- o sotto-stadiazione dovuta alla scarsa accuratezza della TC nel definire la profondità di infiltrazione parietale tumorale. Inoltre, lo stadio linfonodale rifletterebbe maggiormente il carico di malattia e la sua aggressività biologica.

La letteratura mostra risultati eterogenei relativamente al valore predittivo dello stadio clinico iniziale rispetto alla risposta patologica. Un risultato analogo al presente studio è stato riportato da Sun et al. (113), che hanno evidenziato una correlazione tra stadio linfonodale clinico e risposta alla terapia, senza tuttavia osservare un'associazione significativa con cT e hanno attribuito tale discrepanza proprio alla limitata accuratezza della TC e al maggiore valore biologico del coinvolgimento linfonodale. Lo studio retrospettivo di Wang et al. (114), invece, ha evidenziato una correlazione significativa tra la risposta patologica e gli stadi clinici cT e cN ($p < .001$). Allo stesso tempo, studi come quelli di Ikoma et al. (115) e Xu et al. (116), su fattori predittivi e prognostici della risposta patologica alla chemioterapia neoadiuvante, non hanno riportato alcuna correlazione significativa tra il TRG e la stadiazione clinica. L'eterogeneità dei risultati, come detto, è in parte spiegata dai limiti di accuratezza della stadiazione TC, in particolare relativamente al parametro cT. Inoltre, sebbene il cN sembri un migliore indicatore dell'aggressività del tumore, questo può essere soggetto a variabilità tra i vari studi per via di diversi criteri di classificazione, diverse caratteristiche delle popolazioni e sensibilità dell'indagine radiologica.

L'analisi delle variabili anatomopatologiche ottenute dalle biopsie pretrattamento non ha evidenziato alcuna correlazione significativa tra la risposta patologica e variabili quali l'istotipo, il grading istologico o marker molecolari (HER-2, PD-L1, MSS, P53). Questo risultato deve essere valutato con cautela: la limitata numerosità del campione a disposizione e la solo recente introduzione della caratterizzazione anatomopatologica e molecolare sulla biopsia potrebbero spiegare in parte questo risultato. Oggi, la ricerca è intensamente focalizzata sullo studio di marker molecolari che possano influenzare la risposta patologica e, quindi, la scelta terapeutica. In particolare, l'analisi post-hoc del trial MAGIC di Smyth et al. (117) ha studiato la correlazione dello stato di instabilità dei microsatelliti (MSI-H) con la risposta alla terapia e la sopravvivenza. È emerso che pazienti con MSI-H avevano una migliore sopravvivenza se trattati con la sola chirurgia rispetto alla terapia neoadiuvante seguita da chirurgia. Invece, nello studio di Al Batran et al., si è visto che l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-PD-

L1 atezolimumab alla chemioterapia FLOT neoadiuvante comportava una maggiore incidenza di risposta patologica completa (cPR) nel trattamento di tumori gastrici e della giunzione gastroesofagea resecabili (50% vs 27%). Questi studi evidenziano il possibile ruolo dell'immunoterapia nel trattamento di tumori con MSI-H o con iper-espressione di PD-L1.

A differenza dello stadio clinico, la stadiazione patologica è risultata strettamente correlata alla risposta patologica: ypT, ypN e ypTNM hanno mostrato un'associazione altamente significativa con il TRG ($p < .001$), a conferma che quest'ultimo correla con il downstaging tumorale. In particolare, tutti i pazienti classificati pN0 appartenevano al gruppo con buona risposta patologica (TRG 1–2), evidenziando il forte legame tra regressione tumorale e scarsa aggressività tumorale. Risultati assolutamente sovrapponibili sono presenti in letteratura. Lo studio di Fareed et al. ha evidenziato la forte correlazione tra TRG e ypTNM e allo stesso tempo non ha individuato un'associazione significativa con cTNM, sede del tumore e sottotipo istologico. (118) Tali risultati sono in linea con quanto riportato da Ikoma et al. (115), che hanno osservato una forte associazione tra TRG e stadiazione patologica post-neoadiuvante (ypT, ypN e ypTNM), a differenza delle caratteristiche cliniche pretrattamento che mostravano una capacità limitata di predire la regressione tumorale, come riportato precedentemente.

Inoltre, l'analisi anatomopatologica del pezzo operatorio ha dimostrato che i principali parametri indici di aggressività biologica del tumore sono significativamente correlati alla risposta patologica. Il grading istologico, la presenza di invasione linfovaskolare e perineurale, la dimensione della lesione e il numero di linfonodi positivi hanno mostrato una correlazione assoluta ($p < .001$) con il TRG. Tali dati suggeriscono che i pazienti che hanno ottenuto una migliore risposta alla terapia presentavano caratteristiche patologiche indicative di minore aggressività biologica tumorale. Questi risultati sono in linea con la letteratura. Infatti, in modo analogo, Sun et al. (113) hanno mostrato il ruolo predittivo di metastasi linfonodali, profondità di invasione tumorale, invasione linfovaskolare e perineurale nell'influenzare la risposta patologica e la

sopravvivenza dei pazienti trattati con chemioterapia neoadiuvante. Allo stesso modo, dai risultati di Woodham et al. (119) la presenza di invasione linfatica, venosa e perineurale era associata in modo significativo a risposta patologica e prognosi nettamente peggiori; inoltre, in questo studio, pT e pN risultavano fattori prognostici indipendenti di outcome oncologico.

Per quanto riguarda i marcatori molecolari, invece, non sono emerse correlazioni significative con la risposta patologica alla chemioterapia neoadiuvante. Anche in questo caso, la limitata disponibilità di dati e la recente introduzione dell'analisi sistematica dei marker PD-L1, P53, HER-2 e stato dei microsatelliti limitano la potenza dell'analisi statistica svolta.

Infine, è stata individuata una correlazione significativa tra l'istotipo secondo WHO 2019 e la risposta patologica: in particolare, tutti i casi di adenocarcinoma mucinoso sono stati riscontrati nel gruppo con risposta insufficiente alla terapia (TRG 3-4-5; n=17, 41,5%). Lo studio di Isobe et al. (120) ha evidenziato che gli adenocarcinomi gastrici mucinosi hanno una prognosi peggiore, dovuta in parte ad una diagnosi più tardiva di questo sottotipo rispetto agli altri e in parte ad una maggiore invasione parietale a causa dell'accumulo intramurale di mucina.

Relativamente allo studio della sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), le curve di Kaplan-Meier hanno mostrato una precoce separazione tra i gruppi TRG 1-2 e TRG 3-4-5, con un hazard ratio pari a 2,6 (IC 95%: 0,6–10,5). Sebbene tale differenza non abbia raggiunto la significatività statistica (log-rank p=.178), il trend osservato appare clinicamente rilevante. La mancata significatività statistica potrebbe essere attribuibile al ridotto numero di eventi registrati nella coorte (n=10) e alla relativa immaturità del follow-up. È plausibile ipotizzare che un prolungamento dell'osservazione e una maggiore numerosità campionaria possano consentire di evidenziare una differenza statisticamente significativa.

La sopravvivenza libera da malattia (DFS) è risultata significativamente superiore nel gruppo responder (TRG 1-2) rispetto al gruppo non responder (TRG 3-4-5) (log-rank

$p=0.019$, HR 2.78, 95% CI 1.18-6.56). Questo suggerisce che una maggiore regressione tumorale correla con un minore rischio di recidiva. Tali risultati supportano l'utilizzo del TRG secondo Mandard come strumento prognostico nella pratica clinica. Esiste una letteratura molto solida a sostegno del ruolo del Tumor Regression Grade come fattore prognostico. Lo studio di Bacha et al. (121), condotto su 40 pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, ha individuato una OS significativamente superiore nel gruppo responder, con una media di sopravvivenza di 44,37 mesi nei responder contro 34,10 mesi nei non responder (log-rank $p= .002$). Nello studio di Derieux et al. (108) la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è risultata pari al 35% nei pazienti non responder e al 73% nei responder ($p = 0,006$), analogamente la sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni è stata del 34% nei non responder e del 65% nei responder ($p = 0,013$). In più, la risposta patologica si è confermata un fattore prognostico indipendente sia per la sopravvivenza globale (HR = 2,736; IC 95%: 1,335–5,608; $p = 0,006$) sia per la sopravvivenza libera da malattia (HR = 2,241; IC 95%: 1,130–4,446; $p = 0,021$).

LIMITI DELLO STUDIO

Il principale limite dello studio è rappresentato dalla natura retrospettiva e dalla numerosità limitata del campione: tali elementi hanno ridotto la possibilità di individuare associazioni significative, in particolare per variabili a bassa frequenza di osservazione. In particolare, la limitata disponibilità della caratterizzazione anatomopatologica e molecolare delle biopsie pretrattamento ha reso difficile identificare parametri predittivi della risposta patologica alla chemioterapia neoadiuvante.

CONCLUSIONI

Nel presente studio, il Tumor Regression Grade secondo Mandard si è confermato un affidabile indicatore della risposta patologica alla chemioterapia neoadiuvante e un valido marcatore prognostico nei pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico e della giunzione gastroesofagea. La stretta correlazione osservata tra TRG e variazione di

stadio (cTNM → ypTNM) conferma il ruolo della regressione tumorale come espressione del downstaging indotto dalla terapia sistemica.

Il risultato di maggiore rilevanza emerso dallo studio è rappresentato dalla significativa associazione tra il TRG secondo Mandard e i principali parametri anatomopatologici indicativi di aggressività biologica tumorale, quali ypT, ypN, ypTNM, grading istologico, invasione linfovaskolare e perineurale, dimensione della lesione e numero di linfonodi metastatici. Tali evidenze suggeriscono che i tumori caratterizzati da un fenotipo biologico meno aggressivo presentino una maggiore sensibilità alla chemioterapia neoadiuvante e, di conseguenza, una più marcata regressione patologica. Questa osservazione ci porta a riflettere sul possibile ruolo di questi parametri come fattori predittivi di risposta se studiati sulla biopsia pretrattamento, sottolineando la necessità di ampliare la caratterizzazione istologica e molecolare per individuare effettivamente se queste variabili abbiano un valore predittivo.

Tra le variabili preoperatorie, è emersa una correlazione significativa tra la risposta patologica e il Nutritional Risk Score (NRS), ad indicare un possibile ruolo predittivo dello stato nutrizionale pretrattamento nella risposta alla terapia neoadiuvante. Inoltre, è stata rilevata anche un'associazione significativa tra il TRG e il coinvolgimento linfonodale clinico (cN): questo riflette come lo stadio linfonodale pretrattamento sia un buon indicatore dell'aggressività biologica del tumore. Sia NRS che cN pretrattamento sono risultati predittori indipendenti di risposta patologica all'analisi multivariata.

Infine, è stata individuata una tendenza alla significatività statistica nella correlazione tra TRG secondo Mandard e Overall Survival (Sopravvivenza Globale, OS), probabilmente limitata dallo scarso numero di soggetti in studio e di eventi. È stata, invece, rilevata una correlazione significativa tra TRG e Disease-Free Survival (Sopravvivenza Libera da Malattia, DFS): pazienti con una buona risposta patologica hanno mostrato un rischio minore di recidiva.

PROSPETTIVE FUTURE

I risultati del presente studio hanno evidenziato una stretta correlazione tra il Tumor Regression Grade e numerose caratteristiche anatomopatologiche del pezzo operatorio e la forza di queste associazioni suggerisce la possibilità che certe caratteristiche biologiche del tumore possano influenzare la risposta alla chemioterapia già in fasi precedenti al trattamento. Dunque, un importante sviluppo futuro potrebbe essere ampliare la caratterizzazione istologica e molecolare delle biopsie diagnostiche pre-terapia, al fine di costruire dei modelli predittivi per stimare la probabilità di risposta patologica ancora prima dell'inizio della terapia. L'obiettivo a lungo termine sarebbe lo sviluppo di tool predittivi che costituiscano degli strumenti di supporto decisionale per la scelta terapeutica più appropriata.

In secondo luogo, i risultati ottenuti suggeriscono una possibile associazione tra lo stato nutrizionale pretrattamento e la sensibilità alla chemioterapia. Alla luce di questo, l'obiettivo futuro potrebbe essere approfondire in maniera sistematica la valutazione nutrizionale dei pazienti candidati alla chemioterapia perioperatoria e prestare particolare interesse allo studio della sarcopenia mediante tomografia computerizzata per una valutazione oggettiva della composizione corporea. La combinazione di parametri nutrizionali tradizionali e misure di sarcopenia potrebbe contribuire a identificare sottogruppi di pazienti maggiormente a rischio di scarsa risposta terapeutica, così da avviare strategie di ottimizzazione nutrizionale pretrattamento finalizzate a migliorare gli outcome oncologici.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 28 marzo 2022;28(12):1187–203. doi:10.3748/wjg.v28.i12.1187 PubMed PMID: 35431510; PubMed Central PMCID: PMC8968487.
2. Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, Wang JH, Guo L, Liu JY, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 28 aprile 2023;29(16):2452–68. doi:10.3748/wjg.v29.i16.2452 PubMed PMID: 37179585; PubMed Central PMCID: PMC10167900.
3. Lochhead P, El-Omar EM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. aprile 2007;21(2):281–97. doi:10.1016/j.bpg.2007.02.002
4. Baj J, Korona-Głowniak I, Forma A, Maani A, Sitarz E, Rahnema-Hezavah M, et al. Mechanisms of the Epithelial–Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Cells*. 23 aprile 2020;9(4):1055. doi:10.3390/cells9041055 PubMed PMID: 32340207; PubMed Central PMCID: PMC7225971.
5. Iizasa H, Nanbo A, Nishikawa J, Jinushi M, Yoshiyama H. Epstein-Barr Virus (EBV)-associated Gastric Carcinoma. *Viruses*. 29 novembre 2012;4(12):3420–39. doi:10.3390/v4123420 PubMed PMID: 23342366; PubMed Central PMCID: PMC3528272.
6. Pinheiro H, Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary diffuse gastric cancer – Pathophysiology and clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 dicembre 2014;Gastric physiology and pathogenesis: evolving concepts and their impact on clinical practice28(6):1055–68. doi:10.1016/j.bpg.2014.09.007
7. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 4 giugno 2020;21(11):4012. doi:10.3390/ijms21114012 PubMed PMID: 32512697; PubMed Central PMCID: PMC7312039.
8. Shin CM, Kim N, Cho SI, Kim JS, Jung HC, Song IS. Association between alcohol intake and risk for gastric cancer with regard to ALDH2 genotype in the Korean population. *Int J Epidemiol*. 1 agosto 2011;40(4):1047–55. doi:10.1093/ije/dyr067
9. Mamun TI, Younus S, Rahman MdH. Gastric cancer—Epidemiology, modifiable and non-modifiable risk factors, challenges and opportunities: An updated review. *Cancer Treat Res Commun*. 2024;41:100845. doi:10.1016/j.ctarc.2024.100845

10. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* maggio 2014;23(5):700–13. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-1057 PubMed PMID: 24618998; PubMed Central PMCID: PMC4019373.
11. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2 agosto 2008;372(9636):392–7. doi:10.1016/S0140-6736(08)61159-9 PubMed PMID: 18675689.
12. Conti CB, Agnesi S, Scaravaglio M, Masseria P, Dinelli ME, Oldani M, et al. Early Gastric Cancer: Update on Prevention, Diagnosis and Treatment. *Int J Environ Res Public Health.* 25 gennaio 2023;20(3):2149. doi:10.3390/ijerph20032149 PubMed PMID: 36767516; PubMed Central PMCID: PMC9916026.
13. CORREA P, PIAZUELO MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* gennaio 2012;13(1):2–9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x PubMed PMID: 22188910; PubMed Central PMCID: PMC3404600.
14. Group ECR. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy.* giugno 2005;37(6):570–8. doi:10.1055/s-2005-861352
15. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, Gullo I, Carneiro F, Oliveira C. Histological and mutational profile of diffuse gastric cancer: current knowledge and future challenges. *Mol Oncol.* novembre 2021;15(11):2841–67. doi:10.1002/1878-0261.12948 PubMed PMID: 33724653; PubMed Central PMCID: PMC8564639.
16. Hashimoto T, Kurokawa Y, Mori M, Doki Y. Surgical Treatment of Gastroesophageal Junction Cancer. *J Gastric Cancer.* settembre 2018;18(3):209–17. doi:10.5230/jgc.2018.18.e28 PubMed PMID: 30275998; PubMed Central PMCID: PMC6160529.
17. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and nGastric Cardia. *JAMA.* 13 marzo 1991;265(10):1287–9. doi:10.1001/jama.1991.03460100089030
18. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1 novembre 1998;85(11):1457–9. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00940.x

19. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9. doi:10.1038/nature13480 PubMed PMID: 25079317; PubMed Central PMCID: PMC4170219.
20. Lei ZN, Teng QX, Tian Q, Chen W, Xie Y, Wu K, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 8 ottobre 2022;7:358. doi:10.1038/s41392-022-01190-w PubMed PMID: 36209270; PubMed Central PMCID: PMC9547882.
21. Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. 28 agosto 2010;376(9742):687–97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X PubMed PMID: 20728210.
22. Wu YY, Lin CW, Cheng KS, Lin C, Wang YM, Lin IT, et al. Increased programmed death-ligand-1 expression in human gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Immunol*. settembre 2010;161(3):551–9. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04217.x PubMed PMID: 20646001; PubMed Central PMCID: PMC2962974.
23. Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 1 aprile 2021;95. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102175 PubMed PMID: 33721595.
24. Patel AK, Sethi NS, Park H. Gastric Cancer: A Review. *JAMA*. 3 febbraio 2026;335(5):439–50. doi:10.1001/jama.2025.20034
25. Shimada H, Noie T, Ohashi M, Oba K, Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*. 1 gennaio 2014;17(1):26–33. doi:10.1007/s10120-013-0259-5
26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9. doi:10.3322/caac.21388
27. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 ottobre 2022;33(10):1005–20. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004 PubMed PMID: 35914639.

28. López Sala P, Leturia Etxeberria M, Inchausti Iguíñiz E, Astiazaran Rodríguez A, Aguirre Oteiza MI, Zubizarreta Etxaniz M. Gastric adenocarcinoma: A review of the TNM classification system and ways of spreading. *Radiol Engl Ed*. 1 gennaio 2023;65(1):66–80. doi:10.1016/j.rxeng.2022.10.011
29. Cardoso R, Coburn N, Seevaratnam R, Sutradhar R, Lourenco LG, Mahar A, et al. A systematic review and meta-analysis of the utility of EUS for preoperative staging for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1 settembre 2012;15(1):19–26. doi:10.1007/s10120-011-0115-4
30. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer*. 2005;103(11):2383–90. doi:10.1002/cncr.21074
31. Zhang Y, Yu J. The role of MRI in the diagnosis and treatment of gastric cancer. *Diagn Interv Radiol*. maggio 2020;26(3):176–82. doi:10.5152/dir.2019.19375 PubMed PMID: 32209504; PubMed Central PMCID: PMC7239361.
32. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol ISSO*. 8 febbraio 2005;2:3. doi:10.1186/1477-7800-2-3 PubMed PMID: 15701175; PubMed Central PMCID: PMC549516.
33. Le O. Patterns of peritoneal spread of tumor in the abdomen and pelvis. *World J Radiol*. 28 marzo 2013;5(3):106–12. doi:10.4329/wjr.v5.i3.106 PubMed PMID: 23671747; PubMed Central PMCID: PMC3650201.
34. Oditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, et al. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 21 febbraio 2014;20(7):1635–49. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1635 PubMed PMID: 24587643; PubMed Central PMCID: PMC3930964.
35. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2016;28(1):3–15. doi:10.1111/den.12518
36. Zhao Y, Wang C. Long-Term Clinical Efficacy and Perioperative Safety of Endoscopic Submucosal Dissection versus Endoscopic Mucosal Resection for Early Gastric Cancer: An Updated Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 11 gennaio 2018;2018:3152346. doi:10.1155/2018/3152346 PubMed PMID: 29568748; PubMed Central PMCID: PMC5820679.
37. Guan WL, He Y, Xu RH. Gastric cancer treatment: recent progress and future perspectives. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 27 maggio 2023;16:57.

- doi:10.1186/s13045-023-01451-3 PubMed PMID: 37245017; PubMed Central PMCID: PMC10225110.
38. Joshi S, Badgwell BD. Current Treatment and Recent Progress in Gastric Cancer. *CA Cancer J Clin.* maggio 2021;71(3):264–79. doi:10.3322/caac.21657 PubMed PMID: 33592120; PubMed Central PMCID: PMC9927927.
 39. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal Versus Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *Ann Surg.* agosto 1999;230(2):170. doi:10.1097/0000658-199908000-00006 PubMed PMID: 10450730; PubMed Central PMCID: PMC1420871.
 40. Biondi A, Persiani R, Cananzi F, Zoccali M, Vigorita V, Tufo A, et al. R0 resection in the treatment of gastric cancer: Room for improvement. *World J Gastroenterol WJG.* 21 luglio 2010;16(27):3358–70. doi:10.3748/wjg.v16.i27.3358 PubMed PMID: 20632437; PubMed Central PMCID: PMC2904881.
 41. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer.* 1 giugno 2011;14(2):101–12. doi:10.1007/s10120-011-0041-5
 42. Wang Y, Zhang L, Yang Y, Lu S, Chen H. Progress of Gastric Cancer Surgery in the era of Precision Medicine. *Int J Biol Sci.* 2 marzo 2021;17(4):1041–9. doi:10.7150/ijbs.56735 PubMed PMID: 33867827; PubMed Central PMCID: PMC8040314.
 43. Katai H, Mizusawa J, Katayama H, Morita S, Yamada T, Bando E, et al. Survival outcomes after laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage IA or IB gastric cancer (JCOG0912): a multicentre, non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1 febbraio 2020;5(2):142–51. doi:10.1016/S2468-1253(19)30332-2 PubMed PMID: 31757656.
 44. Adachi Y, Suematsu T, Shiraishi N, Tanimura H, Morimoto A, Kitano S. Perigastric lymph node status as a prognostic indicator in patients with gastric cancer. *Br J Surg.* 1 settembre 1998;85(9):1281–4. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00833.x
 45. Makris EA, Poultsides GA. Surgical Considerations in the Management of Gastric Adenocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 1 aprile 2017;Multidisciplinary Management of Gastric Neoplasms97(2):295–316. doi:10.1016/j.suc.2016.11.006

46. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery*. 1 marzo 2011;149(3):347–55. doi:10.1016/j.surg.2010.07.005 PubMed PMID: 20719348.
47. Inokuchi M, Kojima K, Yamada H, Kato K, Hayashi M, Motoyama K, et al. Long-term outcomes of Roux-en-Y and Billroth-I reconstruction after laparoscopic distal gastrectomy. *Gastric Cancer*. 1 gennaio 2013;16(1):67–73. doi:10.1007/s10120-012-0154-5
48. Naum C, Birla R, Marica DC, Constantinoiu S. In Search of the Optimal Reconstruction Method after Total Gastrectomy. Is Roux-en-Y the Best? A Review of the Randomized Clinical Trials. *Chirurgia (Bucur)*. 2020;115(1):12. doi:10.21614/chirurgia.115.1.12
49. Fukuhara K, Osugi H, Takada N, Takemura M, Higashino M, Kinoshita H. Reconstructive procedure after distal gastrectomy for gastric cancer that best prevents duodenogastroesophageal reflux. *World J Surg*. 2002;26(12):1452–7. doi:10.1007/s00268-002-6363-z
50. Ohashi M, Katai H, Fukagawa T, Gotoda T, Sano T, Sasako M. Cancer of the gastric stump following distal gastrectomy for cancer. *Br J Surg*. 1 gennaio 2007;94(1):92–5. doi:10.1002/bjs.5538
51. Haverkamp L, Ruurda JP, Van Leeuwen MS, Siersema PD, Van Hillegersberg R. Systematic review of the surgical strategies of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *Surg Oncol*. dicembre 2014;23(4):222–8. doi:10.1016/j.suronc.2014.10.004
52. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, et al. Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. *Ann Surg*. luglio 2007;246(1):1–8. doi:10.1097/01.sla.0000255563.65157.d2 PubMed PMID: 17592282; PubMed Central PMCID: PMC1899203.
53. Johansson J, Djerf P, Öberg S, Zilling T, von Holstein CS, Johnsson F, et al. Two Different Surgical Approaches in the Treatment of Adenocarcinoma at the Gastroesophageal Junction. *World J Surg*. 2008;32(6):1051. doi:10.1007/s00268-008-9470-7
54. Kauppila JH, Lagergren J. The surgical management of esophago-gastric junctional cancer. *Surg Oncol*. dicembre 2016;25(4):394–400. doi:10.1016/j.suronc.2016.09.004
55. Nico R, Veziant J, Chau A, Eveno C, Piessen G. Optimal lymph node dissection for gastric cancer: a narrative review. *World J Surg Oncol*. 23 aprile 2024;22:108.

doi:10.1186/s12957-024-03388-4 PubMed PMID: 38654357; PubMed Central PMCID: PMC11036764.

56. Zhou Y, Yu F, Wu L, Ye F, Zhang L, Li Y. Survival after Gastrectomy in Node-Negative Gastric Cancer: A Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2 luglio 2015;21:1911–9. doi:10.12659/MSM.893856 PubMed PMID: 26134762; PubMed Central PMCID: PMC4500595.
57. Bonenkamp JJ, Songun I, Welvaart K, Van De Velde CJH, Hermans J, Sasako M, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *The Lancet.* marzo 1995;345(8952):745–8. doi:10.1016/S0140-6736(95)90637-1
58. Cuschieri A, Joypaul V, Fayers P, Cook P, Fielding J, Craven J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *The Lancet.* 13 aprile 1996;347(9007):995–9. doi:10.5555/uri:pii:S0140673696901440 PubMed PMID: 8606613.
59. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Soldati T, Danese F, Calvo F. Morbidity and mortality after D2 gastrectomy for gastric cancer: results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multicenter surgical study. *J Clin Oncol.* aprile 1998;16(4):1490–3. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1490
60. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Italian Gastric Cancer Study Group. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br J Surg.* maggio 2010;97(5):643–9. doi:10.1002/bjs.6936 PubMed PMID: 20186890.
61. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, et al. D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 31 luglio 2008;359(5):453–62. doi:10.1056/NEJMoa0707035
62. Chiarello MM, Fico V, Pepe G, Tropeano G, Adams NJ, Altieri G, et al. Early gastric cancer: A challenge in Western countries. *World J Gastroenterol.* 21 febbraio 2022;28(7):693–703. doi:10.3748/wjg.v28.i7.693 PubMed PMID: 35317273; PubMed Central PMCID: PMC8891729.
63. Rosa F, Costamagna G, Doglietto GB, Alfieri S. Classification of nodal stations in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 17 gennaio 2017;2:2. doi:10.21037/tgh.2016.12.03 PubMed PMID: 28217752; PubMed Central PMCID: PMC5313280.

64. Degiuli M, De Manzoni G, Di Leo A, D'Ugo D, Galasso E, Marrelli D, et al. Gastric cancer: Current status of lymph node dissection. *World J Gastroenterol*. 14 marzo 2016;22(10):2875–93. doi:10.3748/wjg.v22.i10.2875 PubMed PMID: 26973384; PubMed Central PMCID: PMC4779911.
65. Jayanathan M, Erwin RP, Molacek N, Fluck M, Hunsinger M, Wild J, et al. MAGIC versus MacDonald treatment regimens for gastric cancer: Trends and predictors of multimodal therapy for gastric cancer using the National Cancer Database. *Am J Surg*. gennaio 2020;219(1):129–35. doi:10.1016/j.amjsurg.2019.06.005
66. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*. gennaio 2012;379(9813):315–21. doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4
67. Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 20 maggio 2019;37(15):1296–304. doi:10.1200/JCO.18.01138 PubMed PMID: 30925125; PubMed Central PMCID: PMC6524985.
68. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, et al. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. agosto 2021;22(8):1081–92. doi:10.1016/S1470-2045(21)00297-7
69. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol*. 10 dicembre 2019;37(35):3392–400. doi:10.1200/JCO.19.01124
70. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. ottobre 2015;33(28):3130–6. doi:10.1200/JCO.2014.58.3930
71. Pellino A, Riello E, Nappo F, Brignola S, Murgioni S, Djaballah SA, et al. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives.

- World J Gastroenterol. 14 ottobre 2019;25(38):5773–88. doi:10.3748/wjg.v25.i38.5773 PubMed PMID: 31636471; PubMed Central PMCID: PMC6801189.
72. Ménard S, Pupa SM, Campiglio M, Tagliabue E. Biologic and therapeutic role of HER2 in cancer. *Oncogene*. settembre 2003;22(42):6570–8. doi:10.1038/sj.onc.1206779
 73. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. ottobre 2014;15(11):1224–35. doi:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
 74. Acs M, Piso P, Glockzin G. Peritoneal Metastatic Gastric Cancer: Local Treatment Options and Recommendations. *Curr Oncol*. 9 marzo 2024;31(3):1445–59. doi:10.3390/curroncol31030109 PubMed PMID: 38534942; PubMed Central PMCID: PMC10969192.
 75. Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, Sugarbaker P, Rau B. Long term survival in patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: A multi-institutional cohort from PSOGI. *Eur J Surg Oncol*. gennaio 2021;47(1):172–80. doi:10.1016/j.ejso.2020.10.006
 76. Luo D, Liu Y, Lu Z, Huang L. Targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer: rational strategies, novel advancements, challenges, and future perspectives. *Mol Med*. 8 febbraio 2025;31:52. doi:10.1186/s10020-025-01075-y PubMed PMID: 39923010; PubMed Central PMCID: PMC11806620.
 77. Ma C, Wang X, Guo J, Yang B, Li Y. Challenges and future of HER2-positive gastric cancer therapy. *Front Oncol*. 30 gennaio 2023;13:1080990. doi:10.3389/fonc.2023.1080990 PubMed PMID: 36793592; PubMed Central PMCID: PMC9924067.
 78. Gravalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*. settembre 2008;19(9):1523–9. doi:10.1093/annonc/mdn169
 79. Ajani JA, D’Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 1 ottobre 2016;14(10):1286–312. doi:10.6004/jnccn.2016.0137
 80. Tang Q, Chen Y, Li X, Long S, Shi Y, Yu Y, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol*. 13

settembre 2022;13:964442. doi:10.3389/fimmu.2022.964442 PubMed PMID: 36177034; PubMed Central PMCID: PMC9513184.

81. Zhang M, Dong Y, Liu H, Wang Y, Zhao S, Xuan Q, et al. The clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in gastric cancer: a meta-analysis of 10 studies with 1,901 patients. *Sci Rep.* 28 novembre 2016;6:37933. doi:10.1038/srep37933 PubMed PMID: 27892511; PubMed Central PMCID: PMC5124943.
82. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 3 luglio 2021;398(10294):27–40. doi:10.1016/S0140-6736(21)00797-2 PubMed PMID: 34102137; PubMed Central PMCID: PMC8436782.
83. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 10 maggio 2018;4(5):e180013. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0013
84. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Bartolomeo MD, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 14 luglio 2018;392(10142):123–33. doi:10.1016/S0140-6736(18)31257-1 PubMed PMID: 29880231.
85. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer. *JAMA Oncol.* ottobre 2020;6(10):1–10. doi:10.1001/jamaoncol.2020.3370 PubMed PMID: 32880601; PubMed Central PMCID: PMC7489405.
86. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability–High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* giugno 2021;7(6):895–902. doi:10.1001/jamaoncol.2021.0275 PubMed PMID: 33792646; PubMed Central PMCID: PMC8017478.

87. Hou W, Zhao Y, Zhu H. Predictive Biomarkers for Immunotherapy in Gastric Cancer: Current Status and Emerging Prospects. *Int J Mol Sci.* 18 ottobre 2023;24(20):15321. doi:10.3390/ijms242015321 PubMed PMID: 37895000; PubMed Central PMCID: PMC10607383.
88. Lorenzen S, Götze TO, Thuss-Patience P, Biebl M, Homann N, Schenk M, et al. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results From the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial. *J Clin Oncol.* febbraio 2024;42(4):410–20. doi:10.1200/JCO.23.00975
89. Harada K, Zhao M, Shanbhag N, Baba H, Ajani JA. Palliative care for advanced gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* luglio 2020;20(7):575–80. doi:10.1080/14737140.2020.1781620 PubMed PMID: 32543938; PubMed Central PMCID: PMC7415645.
90. Mansoor W, Roeland EJ, Chaudhry A, Liepa AM, Wei R, Knoderer H, et al. Early Weight Loss as a Prognostic Factor in Patients with Advanced Gastric Cancer: Analyses from REGARD, RAINBOW, and RAINFALL Phase III Studies. *The Oncologist.* settembre 2021;26(9):e1538–47. doi:10.1002/onco.13836 PubMed PMID: 34037286; PubMed Central PMCID: PMC8417853.
91. Miyazaki Y, Takiguchi S, Takahashi T, Kurokawa Y, Makino T, Yamasaki M, et al. Treatment of gastric outlet obstruction that results from unresectable gastric cancer: Current evidence. *World J Gastrointest Endosc.* 10 febbraio 2016;8(3):165–72. doi:10.4253/wjge.v8.i3.165 PubMed PMID: 26862366; PubMed Central PMCID: PMC4734975.
92. Kubota K, Kuroda J, Origuchi N, Kaminishi M, Isayama H, Kawabe T, et al. Stomach-Partitioning Gastrojejunostomy for Gastroduodenal Outlet Obstruction. *Arch Surg.* 1 luglio 2007;142(7):607–11. doi:10.1001/archsurg.142.7.607
93. Jang S, Stevens T, Lopez R, Bhatt A, Vargo JJ. Superiority of Gastrojejunostomy Over Endoscopic Stenting for Palliation of Malignant Gastric Outlet Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* giugno 2019;17(7):1295-1302.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.10.042
94. Kim YI, Choi IJ. Endoscopic Management of Tumor Bleeding from Inoperable Gastric Cancer. *Clin Endosc.* marzo 2015;48(2):121–7. doi:10.5946/ce.2015.48.2.121 PubMed PMID: 25844339; PubMed Central PMCID: PMC4381138.

95. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* marzo 2016;17(3):309–18. doi:10.1016/S1470-2045(15)00553-7
96. Tey J, Soon YY, Koh WY, Leong CN, Choo BA, Ho F, et al. Palliative radiotherapy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 20 febbraio 2017;8(15):25797–805. doi:10.18632/oncotarget.15554 PubMed PMID: 28445941; PubMed Central PMCID: PMC5421969.
97. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, 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 gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet.* 11 maggio 2019;393(10184):1948–57. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1 PubMed PMID: 30982686.
98. FOLFOX as First-line Therapy for Gastric Cancer with Severe Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res.* 3 dicembre 2017;37(12). doi:10.21873/anticancer.12174
99. Hwang J, Sun J, Hunt A, Papai E, Zhang L, Hasler JS, et al. Pathologic Response and Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy in Gastric Cancer: A NCDB Analysis. *J Surg Oncol.* n/a(n/a). doi:10.1002/jso.70251
100. Kitajima K, Nakajo M, Kaida H, Minamimoto R, Hirata K, Tsurusaki M, et al. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of gastrointestinal cancer: an update. *Nagoya J Med Sci.* novembre 2017;79(4):527–43. doi:10.18999/nagjms.79.4.527 PubMed PMID: 29238109; PubMed Central PMCID: PMC5719212.
101. Abboretti F, Mantziari S, Didisheim L, Schäfer M, Teixeira Farinha H. Prognostic value of tumor regression grade (TRG) after oncological gastrectomy for gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2024;409(1):199. doi:10.1007/s00423-024-03388-8 PubMed PMID: 38935163; PubMed Central PMCID: PMC11211110.
102. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* gennaio 2009;45(2):228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

103. Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, Ito Y, Matsui T, Kimura Y, et al. Accuracy of CT Staging of Locally Advanced Gastric Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: Cohort Evaluation within a Randomized Phase II Study. *Ann Surg Oncol.* 1 giugno 2014;21(3):385–9. doi:10.1245/s10434-014-3615-8
104. Prasad P, Sivaharan A, Navidi M, Fergie BH, Griffin SM, Phillips AW. Significance of neoadjuvant downstaging in gastric adenocarcinoma. *Surgery.* agosto 2022;172(2):593–601. doi:10.1016/j.surg.2022.03.005
105. Baiocchi GL, D’Ugo D, Coit D, Hardwick R, Kassab P, Nashimoto A, et al. Follow-up after gastrectomy for cancer. The Charter Scaligero Consensus Conference. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc.* gennaio 2016;19(1):15–20. doi:10.1007/s10120-015-0513-0 PubMed PMID: 26140915; PubMed Central PMCID: PMC4890702.
106. Koseki Y, Hikage M, Fujiya K, Kamiya S, Tanizawa Y, Bando E, et al. Utility of a modified age-adjusted Charlson Comorbidity Index in predicting cause-specific survival among patients with gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* agosto 2021;47(8):2010–5. doi:10.1016/j.ejso.2021.01.026
107. Baiocchi GL, Giacomuzzi S, Marrelli D, Reim D, Piessen G, Matos da Costa P, et al. International consensus on a complications list after gastrectomy for cancer. *Gastric Cancer.* 1 gennaio 2019;22(1):172–89. doi:10.1007/s10120-018-0839-5
108. Derieux S, Svrcek M, Manela S, Lagorce-Pages C, Berger A, André T, et al. Evaluation of the prognostic impact of pathologic response to preoperative chemotherapy using Mandard’s Tumor Regression Grade (TRG) in gastric adenocarcinoma. *Dig Liver Dis.* gennaio 2020;52(1):107–14. doi:10.1016/j.dld.2019.07.010
109. Tong Y, Zhu Y, Zhao Y, Shan Z, Liu D, Zhang J. Evaluation and Comparison of Predictive Value of Tumor Regression Grades according to Mandard and Becker in Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc.* gennaio 2021;53(1):112–22. doi:10.4143/crt.2020.516 PubMed PMID: 32777876; PubMed Central PMCID: PMC7812022.
110. Sun Y, Liang M, Wang X, Dong W, Wu Z, Sun F, et al. Inflammatory and nutritional markers predict response and prognosis of patients with locally advanced gastric cancer receiving neoadjuvant immunochemotherapy. *BMC Gastroenterol.* 1 luglio 2025;25:478. doi:10.1186/s12876-025-03874-3 PubMed PMID: 40597721; PubMed Central PMCID: PMC12210651.

111. Jiang L, Ma Z, Ye X, Kang W, Yu J. Clinicopathological factors affecting the effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. *World J Surg Oncol.* 9 febbraio 2021;19:44. doi:10.1186/s12957-021-02157-x PubMed PMID: 33563277; PubMed Central PMCID: PMC7874458.
112. Seo SH, Kim SE, Kang YK, Ryoo BY, Ryu MH, Jeong JH, et al. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. *BMC Cancer.* 18 novembre 2016;16(1):900. doi:10.1186/s12885-016-2934-5
113. Sun C, Niu P, Zhang X, Zhao L, Wang W, Luan X, et al. Concurrent clinical and pathological response predicts favorable prognosis of patients with gastric cancer after neoadjuvant therapy: a real-world study. *BMC Cancer.* 18 ottobre 2023;23:996. doi:10.1186/s12885-023-11508-8 PubMed PMID: 37853387; PubMed Central PMCID: PMC10585908.
114. Wang Y, Xu H, Hu C, Yu P, Bao Z, Zhang Y, et al. Prognostic value and clinicopathological correlation of the tumor regression grade in neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol.* giugno 2022;13(3):1046–57. doi:10.21037/jgo-22-537 PubMed PMID: 35837180; PubMed Central PMCID: PMC9274073.
115. Ikoma N, Estrella JS, Murphy MB, Das P, Minsky BD, Mansfield P, et al. Tumor Regression Grade in Gastric Cancer After Preoperative Therapy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* giugno 2021;25(6):1380–7. doi:10.1007/s11605-020-04688-2 PubMed PMID: 32542556; PubMed Central PMCID: PMC11957322.
116. Xu X, Zheng G, Zhang T, Zhao Y, Zheng Z. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1 settembre 2019;84(3):635–46. doi:10.1007/s00280-019-03893-4
117. Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival. *JAMA Oncol.* settembre 2017;3(9). doi:10.1001/jamaoncol.2016.6762 PubMed PMID: 28241187; PubMed Central PMCID: PMC5824280.
118. Fareed KR, Ilyas M, Kaye PV, Soomro IN, Lobo DN, Parsons SL, et al. Tumour regression grade (TRG) analyses in patients with resectable gastro-oesophageal adenocarcinomas treated with platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology.* 2009;55(4):399–406. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03404.x

119. Woodham BL, Chmelo J, Donohoe CL, Madhavan A, Phillips AW. Prognostic Significance of Lymphatic, Venous and Perineural Invasion After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(9):3296–304. doi:10.1245/s10434-020-08389-7 PubMed PMID: 32219726; PubMed Central PMCID: PMC7410853.
120. ISOBE T, HASHIMOTO K, KIZAKI J, MATONO S, MURAKAMI N, KINUGASA T, et al. Characteristics and prognosis of mucinous gastric carcinoma. *Mol Clin Oncol*. gennaio 2015;3(1):44–50. doi:10.3892/mco.2014.447 PubMed PMID: 25469268; PubMed Central PMCID: PMC4251105.
121. BACHA D, BOUDRIGUA N, MALLEK I, CHAMMEM S, ATTIA M, GHARBI L, et al. Predictive factors for histological response to neoadjuvant therapy in gastric adenocarcinomas. *Arq Bras Cir Dig ABCD*. 38:e1912. doi:10.1590/0102-67202025000043e1912 PubMed PMID: 41417299; PubMed Central PMCID: PMC12711147.