

## SINOSSI SNAC TRIAL

Nonostante l'incidenza del cancro gastrico sia in decremento nel mondo occidentale, esso è ancora oggi responsabile di oltre 1 milione di nuovi casi e di 783mila morti ogni anno, rappresentando la quinta causa di morte per tumore. La resezione chirurgica rappresenta attualmente l'unico trattamento in grado di garantire una buona sopravvivenza a 5 aa, che nei centri ad alto volume raggiunge e supera il 50%. La qualità dei risultati oncologici è strettamente relata alla qualità della chirurgia che deve mirare sempre a una resezione R0 con linfadectomia estesa (chiamata D2). Una mancata resezione radicale conduce ad un peggior outcome oncologico, in accordo con uno studio condotto dal Massachussetts General Hospital che dimostra come il principale sito di recidiva risulta essere a livello locoregionale, nel 35% dei casi a livello anastomotico, nel 38% a livello linfonodale. Questi aspetti hanno stimolato negli anni numerosi lavori a sostegno di una chemioterapia adiuvante in cui è stata riportata una solo modesta efficacia del trattamento post-operatorio.

Per queste ragioni nell'ultima decade è stato suggerito un approccio multimodale con l'adozione di chemioterapia neoadiuvante (pre o perioperatoria) ipotizzando che essa potesse ridurre le dimensioni del tumore aumentando le possibilità di resezione R0 e riducendo il rischio di micrometastasi.

La chemioterapia neoadiuvante è stata quindi inserita nelle linee guida di diverse nazioni occidentali in seguito alla pubblicazione di due importanti studi randomizzati: quello inglese (MAGIC trial) e quello francese (dei gruppi FNCLCC e FFCD) che dimostrano una superiorità del trattamento multimodale comparato alla chirurgia upfront. Analizzando con attenzione i dati di questi due studi emergono molti bias infatti lo schema chemioterapico è stato confrontato con un trattamento chirurgico oncologicamente incompleto, in cui circa il 60% dei pazienti non veniva sottoposti a resezione con linfadectomia estesa (D2), attualmente considerata gold standard nel trattamento del cancro gastrico. L'analisi dei sottogruppi dimostrava un beneficio significativo per il braccio della terapia multimodale solo per i carcinomi dell'esofago distale e della regione cardiaca. Inoltre i risultati dei centri chirurgici coinvolti nel lavoro risultano essere oncologicamente limitati se confrontati con gli outcome dei centri di riferimento.

Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato che metteva a confronto due schemi di chemioterapia perioperatoria per il carcinoma gastrico evidenziando un netto aumento della sopravvivenza nel braccio sottoposto al trattamento perioperatorio FLOT. Anche questo studio presenta, secondo la nostra revisione, alcuni importanti limiti. Primariamente il lavoro non effettua alcuna distinzione tra i tumori dello stomaco e le lesioni del cardias, le quali è ormai noto anche nelle linee guida italiane ed internazionali, avere comportamento assolutamente differente

beneficiandosi di un trattamento multimodale. Altro punto di discussione in base ad un'attenta analisi dello studio risulta essere nuovamente un confronto con una chirurgia non in linea con i maggiori standard internazionali in termini di linfadenectomia e di outcome oncologici.

In considerazione di queste analisi noi concludiamo che la chemioterapia neoadiuvante è entrata prepotentemente nelle linee guida dei maggiori paesi occidentali basando la sua efficacia su studi colmi di bias.

In considerazione di queste deboli evidenze sull'efficacia della terapia neoadiuvante in termini di sopravvivenza dei tumori gastrici rispetto ad una corretta chirurgia resettiva upfront, e considerando le difficoltà correlate all'eventuale attuazione di uno studio randomizzato, il nostro studio si propone quindi di dimostrare la non inferiorità del trattamento chirurgico (gastrectomia con linfadenectomia estesa D2) up-front rispetto agli attuali schemi pre e perioperatori chemoterapici seguiti da chirurgia con linfadenectomia estesa D2. Abbiamo quindi disegnato uno studio multicentrico nazionale Case-Control matched che includa tumori gastrici avanzati escludendo i tumori del cardias.