

Rozzano 23/10/2025

Real-World Molecular Biomarkers Testing And Correlation With Outcomes For  
Gastroesophageal Cancers: a large, consecutive, retrospective-prospective,  
observational, single-center cohort

L'adenocarcinoma del tratto gastroesofageo è una neoplasia maligna che presenta ancora oggi una prognosi spesso sfavorevole dettata anche, ma non solo, dalla scoperta della patologia in pazienti in stadio già avanzato. Inoltre, quasi la metà dei casi con neoplasia chirurgicamente resecabile va incontro a recidiva della malattia nonostante il trattamento neoadiuvante perioperatorio e chirurgico cui vengono sottoposti. Negli ultimi anni, per cercare di migliorare l'outcome dei pazienti, nuove possibili opzioni terapeutiche stanno emergendo dalla classificazione molecolare di questa patologia che è infatti riuscita a portare all'identificazione di biomarcatori predittivi.

Attualmente, tra i biomarcatori clinicamente rilevanti troviamo l'amplificazione dello "human epidermal growth factor receptor 2" (HER2), il deficit nelle proteine del "mismatch repair"/ instabilità dei microsatelliti (dMMR/MSI-H) e l'espressione del "program death-ligand 1" (PD-L1). A tal proposito, nei pazienti con adenocarcinoma gastroesofageo classificato nel sottogruppo dMMR/MSI o che risultano positivi al "combined positive score (CPS) utilizzato per l'analisi di PD-L1 è stata dimostrata un'importante efficacia della terapia con anti-PD-1 in termini di miglioramento dell'outcome portando così alla sua approvazione in tutto il mondo. Più recentemente, un nuovo promettente biomarcatore CLDN18.2, per cui è in commercio un anticorpo monoclonale (Zolbetuximab) con target claudina-18.2, sta emergendo nella terapia dei pazienti CLDN18.2 positivi/HER2 negativi con neoplasia non resecabile o già metastatica.

Tuttavia, nonostante la presenza di questi biomarcatori, ad oggi la chemioterapia basata su farmaci citotossici rimane ancora l'unico trattamento di scelta per un considerevole numero di pazienti con negatività per i biomarcatori. In questo contesto, non è ancora ben nota l'associazione tra i biomarcatori (HER2, dMMR/MSI, PD-L1 CPS, e claudina-18.2) e l'outcome dei pazienti.

Lo scopo di questo progetto è quindi quello di investigare retrospettivamente e prospetticamente la prevalenza, le caratteristiche clinicopatologiche e l'impatto sull'outcome terapeutico dei sottotipi molecolari in una coorte di 150 pazienti.

Pertanto, con i fondi messi a disposizione, sono stati acquistati i kit di smascheramento e gli anticorpi necessari per eseguire le indagini immunoistochimiche per valutare i biomarcatori ovvero HER-2, microsatelliti (MSH2, MSH6, MLH1 e PMS2), PD-L1 e CLDN18.2.

Sono stati inoltre estrapolati dal programma di refertazione in uso in Anatomia Patologica (Athena) tutti i casi istologici degli anni 2023-2024 in cui era presente una diagnosi di neoplasia gastroesofagea (615). Si stanno sottoponendo a revisione tutti i 615 casi così estratti per valutare quali hanno le caratteristiche richieste per essere inclusi nello studio (diagnosi di adenocarcinoma, presenza in Anatomia Patologica del materiale biologico proveniente sia dalla biopsia preoperatoria che dal pezzo chirurgico per poter effettuare le indagini immunoistochimiche, informazioni cliniche e follow up).

Ad oggi sono stati analizzati i referti istologici di 50 casi e di questi sono stati selezionati 20 esami istologici (10 pazienti) rispondenti ai criteri di inclusione per cui sta venendo compilando un database con i dati clinici e isto-patologici. Nel frattempo è stata effettuata la revisione dei vetrini di questi casi per selezionare la sezione più idonea su cui effettuare le indagini dei biomarcatori.

Di pari passo con le fasi di cui sopra, i tecnici dell'Anatomia Patologica Raffaella Bellacicco e Raffaele Giannini stanno procedendo al recupero dei vetrini e dei blocchetti dall'archivio dell'Anatomia Patologica, al successivo taglio delle sezioni in bianco dai blocchetti così recuperati e all'esecuzione sulle stesse delle indagini

immunoistochimiche allestite le quali avrà inizio la fase di valutazione microscopica con l'assegnazione degli score validati per i rispettivi test.

In fede

Prof. Carlo Castoro

Responsabile

U.O. Chirurgia Esofago - Gastrica

Istituto Clinico Humanitas

CSTCR157C05L565J

Albo Treviso n° 2483

