

## EVIDENZA RADIOLOGICA DI CALCIFICAZIONI INTRATUMORALI COME SURROGATO DI RISPOSTA IN PAZIENTE AFFETTA DA ADENOCARCINOMA GASTRICO METASTATICO HER2 NEGATIVO TRATTATA CON CHEMIOIMMUNOTERAPIA DI PRIMA LINEA

Gianluca Arrichiello<sup>1</sup>, Nicoletta Sorrentino<sup>2</sup>, Pasquale Orabona<sup>3</sup>, Mena Annunziata<sup>1</sup>, Antonio Piccolo<sup>1</sup>,  
Francesca Carlino<sup>1</sup>, Elisena Franzese<sup>1</sup>, Michele Orditura<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Oncologia Medica a Direzione Universitaria, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta

<sup>2</sup>Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta

<sup>3</sup>Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"





**ONCO048**  
The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n. 04/2025  
DOI: 10.48218/ONC0525

**Editore**

**MENTHALIA®**

Piazzale V. Tecchio, 49 - 80125 Napoli  
[www.menthalia.it](http://www.menthalia.it) • [info@menthalia.it](mailto:info@menthalia.it)  
P.IVA 06980851213

---

# EVIDENZA RADIOLOGICA DI CALCIFICAZIONI INTRATUMORALI COME SURROGATO DI RISPOSTA IN PAZIENTE AFFETTA DA ADENOCARCINOMA GASTRICO METASTATICO HER2 NEGATIVO TRATTATA CON CHEMIOIMMUNOTERAPIA DI PRIMA LINEA

Gianluca Arrichiello<sup>1</sup>, Nicoletta Sorrentino<sup>2</sup>, Pasquale Orabona<sup>3</sup>, Mena Annunziata<sup>1</sup>,  
Antonio Piccolo<sup>1</sup>, Francesca Carlino<sup>1</sup>, Elisena Franzese<sup>1</sup>, Michele Orditura<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Oncologia Medica a Direzione Universitaria, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta

<sup>2</sup>Diagnostica per Immagini, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta

<sup>3</sup>Anatomia e Istologia Patologica, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

## INTRODUZIONE

L'adenocarcinoma dello stomaco metastatico rappresenta una forma a prognosi particolarmente sfavorevole di cancro, con un impatto significativo sulla mortalità a livello globale. Le stime epidemiologiche mostrano una distribuzione variabile, con tassi di incidenza maggiori in Asia orientale rispetto ai paesi occidentali, e una diagnosi frequentemente effettuata in stadi avanzati a causa della natura asintomatica nelle fasi iniziali della malattia<sup>1</sup>. Il trattamento della malattia metastatica HER2 negativa prevede l'utilizzo di regimi chemioterapici a base di platino e fluoropirimidine, sebbene l'introduzione degli inibitori del checkpoint immunitario abbia aperto nuove prospettive terapeutiche. In particolare, il nivolumab, un anticorpo monoclonale anti-PD-1, ha dimostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza ed è attualmente l'unica opzione di questa classe di farmaci disponibile in Italia per il trattamento dei pazienti con tumori aventi un PD-L1 *Combined Positive Score* (CPS)  $\geq 5$ <sup>2,3</sup>.

## PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO

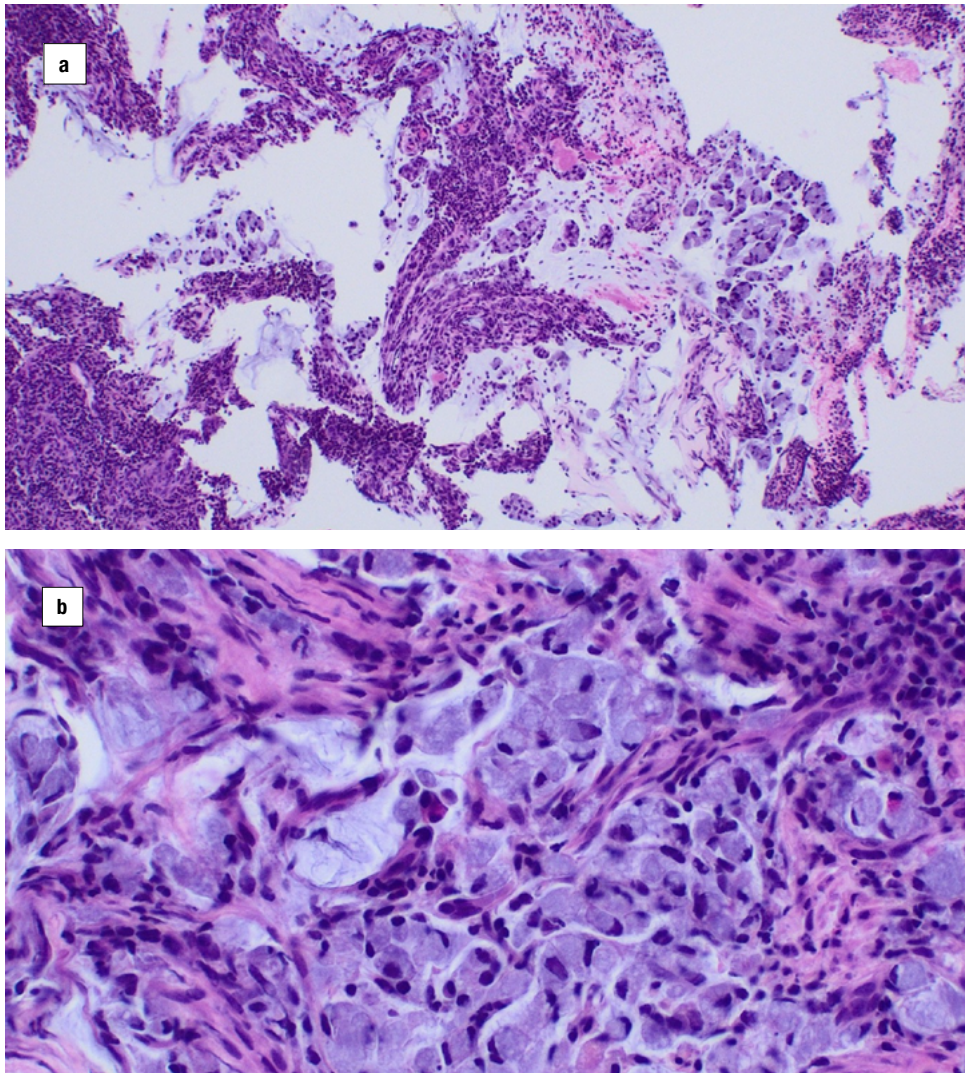
Presentiamo il caso di una donna di 79 anni affetta da adenocarcinoma gastrico con aspetti di *signet ring cells* in stadio avanzato all'esordio per coinvolgimento peritoneale trattato con chemioimmunoterapia di prima linea, ottenendo dopo i primi sei cicli un miglioramento significativo del performance status con una stabilità radiologica di malattia associata a un incremento delle calcificazioni gastriche visibili alla TC.

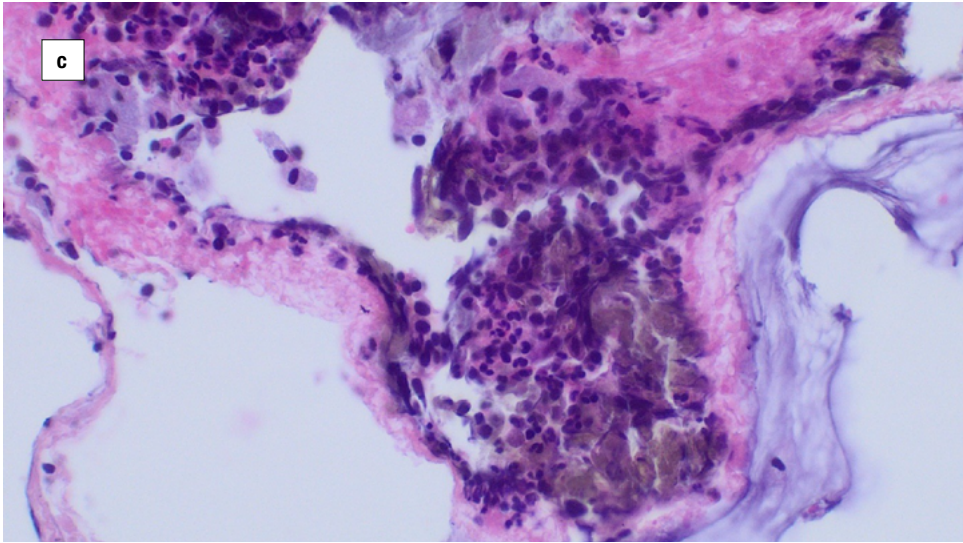
**ITER DIAGNOSTICO**

Alla diagnosi, nell'ottobre 2024, la paziente giungeva alla nostra attenzione per comparsa di ascite, disfagia ingravescente e vomito ricorrente. Il performance status valutato con scala ECOG era 1. In anamnesi la paziente presentava un diabete mellito di tipo 2 e una storia di protesizzazione valvolare aortica meccanica con indicazione a terapia anticoagulante con antagonisti della vitamina K.

Praticava quindi esofagogastroduodenoscopia con evidenza di estesa formazione a sede antrale di consistenza duro-elastica fragile al tocco, su cui venivano praticate biopsie multiple. L'esame istologico evidenziava la presenza di adenocarcinoma mucinoso con componente *signet ring cells* (**Figure 1a, 1b, 1c**). La valutazione molecolare dimostrava l'assenza di immunoreattività per HER2 (score 0) e un PD-L1 CPS >10.

**Figura 1.** Preparati istologici





- 1a.** Laghi di materiale mucinoso includente aggregati di cellule neoplastiche (Ematossilina Eosina 10x)  
**1b.** Numerose cellule neoplastiche del tipo “signet” (Ematossilina Eosina 40x)  
**1c.** Struttura bastoncellare possibile nucleo di iniziale microcalcificazione (Ematossilina Eosina 40x)

Veniva quindi eseguita TC torace e addome completo con mezzo di contrasto per completare la stadiazione, dalla quale si confermava la presenza di eteroplasia gastrica con associate pericentimetriche linfadenopatie perigastriche, cospicua quota fluida peritoneale con aspetto di carcinosi peritoneale.

### ITER TERAPEUTICO

Alla luce della presentazione clinica, dello stadio di malattia, dell'età e delle comorbidità la paziente veniva candidata a trattamento chemioterapico di prima linea secondo lo schema FOLFOX + nivolumab q14. Si valutava contestualmente con i colleghi della radiologia interventistica posizionamento di drenaggio peritoneale, ma si soprassedeva alla procedura alla luce del rischio emorragico legato alla terapia anticoagulante cronica.

La paziente intraprendeva il trattamento nel novembre 2024. In considerazione delle condizioni cliniche precarie si ometteva la somministrazione di oxaliplatino e si riduceva la dose di 5-Fluorouracile al 60% del totale.

Dopo le prime due somministrazioni, la paziente riferiva miglioramento delle condizioni generali con riduzione della disfagia e scomparsa del vomito. Pertanto si procedeva a introdurre oxaliplatino con dose ridotta al 60% per le somministrazioni successive.

Dopo 6 somministrazioni, nel febbraio 2025, veniva richiesta una nuova TC torace e addome completo con mdc di rivalutazione. L'esame radiologico documentava una sostanziale stabilità dei reperti noti con comparsa di diffuso impegno calcifico esteso lungo la piccola curvatura (**Figure 2a, 2b**).

Ad oggi la paziente prosegue il trattamento mantenendo una sostanziale stabilità delle condizioni cliniche e senza eventi avversi di rilievo attribuibili al trattamento.

### DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

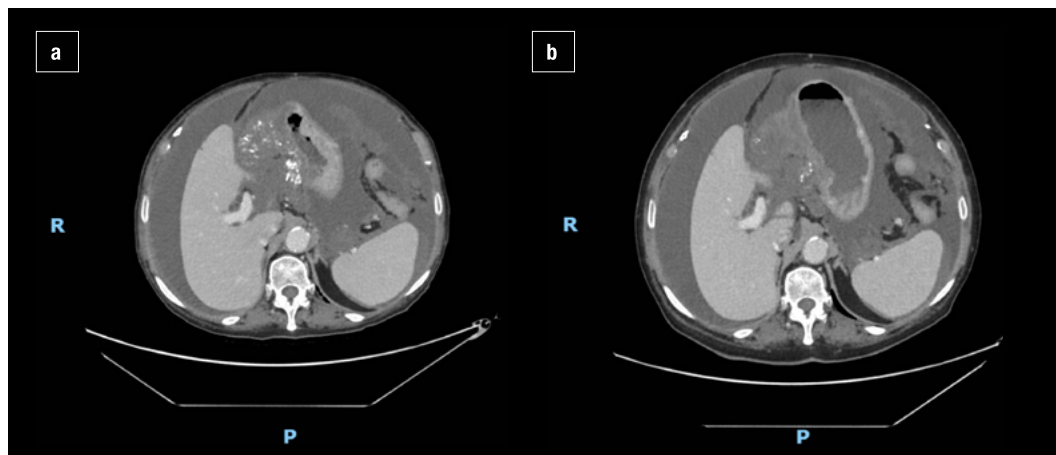
La presenza di calcificazioni intratumorali è descritta raramente nei tumori gastrici, dove è frequentemente associata ad un'istologia mucinosa<sup>4</sup>. Sono diversi i report pubblicati in merito, e alcuni autori suggeriscono che la comparsa di calcificazioni possa predire una risposta favorevole al trattamento chemioterapico<sup>5-7</sup>. Ischemia e necrosi indotti dalla terapia potrebbero infatti favorire la formazione di calcificazioni distrofiche in assenza di disordini del metabolismo del calcio.

Gli inibitori del checkpoint immunitario hanno radicalmente rivoluzionato l'approccio alla terapia di numerosi tumori solidi; tuttavia nelle fasi precoci del trattamento può essere difficile distinguere i casi di progressione radiologica non confermata, o "pseudoprogressione", dai casi di iper-progressione, con il rischio di privare prematuramente il paziente di un potenziale beneficio clinico<sup>8</sup>.

Quello riportato è fra le prime descrizioni della comparsa – o incremento – di calcificazioni intratumorali in pazienti sottoposti a terapia con inibitori del checkpoint immunitario. Casi analoghi sono stati descritti in pazienti affetti da neoplasia polmonare e peritoneale<sup>9-10</sup>. In entrambi i report gli autori sottolineano la correlazione fra la presenza di calcificazioni e l'assenza di cellule tumorali vitali.

In un caso del genere, dove la valutazione radiologica dimostra una sostanziale stabilità di malattia secondo i criteri RECIST, la comparsa di calcificazioni intratumorali potrebbe rappresentare un ulteriore surrogato di risposta clinica al trattamento e andrebbe valutata nell'ambito di una raccolta dati più ampia.

**Figura 2.** Comparsa di calcificazioni intratumorali dopo 6 cicli di trattamento con FOLFOX + nivolumab



**2a.** Esame TC basale - **2b.** Esame TC post 6 cicli di chemioterapia

#### BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209-49.
2. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Advanced Gastric, Gastro-oesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma (CheckMate 649): A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2021; 398 (10394): 27-40.
3. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022; 33 (10): 1005-20. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004
4. Lin YH, Yao W, Fei Q, Wang Y. Gastric cancer with calcifications: A case report. *World J Clin Cases.* 2021; 9 (27): 8135-41. doi:10.12998/wjcc.v9.i27.8135
5. Kunieda K, Okuhira M, Nakano T, et al. Diffuse calcification in gastric cancer. *J Int Med Res.* 1990; 18 (6): 506-14. doi:10.1177/030006059001800609
6. Kaneko M, Namisaki T, Takaya H, et al. Calcified mucinous adenocarcinoma of the stomach metastatic to the iris: a case report. *J Med Case Rep.* 2019; 13 (1): 64. Published 2019 Mar 7. doi:10.1186/s13256-019-1977-z
7. Balestreri L, Canzonieri V, Morassut S. Calcified gastric cancer--CT findings before and after chemotherapy. Case report and discussion of the pathogenesis of this type of calcification. *Clin Imaging.* 1997; 21 (2): 122-5. doi:10.1016/s0899-7071(96)00010-1
8. Sun Q, Hong Z, Zhang C, et al. Immune checkpoint therapy for solid tumours: clinical dilemmas and future trends. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8 (1): 320. Published 2023 Aug 28. doi:10.1038/s41392-023-01522-4
9. Sumi T, Uehara H, Masaoka T, et al. Lung adenocarcinoma with tumor resolution and dystrophic calcification after salvage surgery following immune checkpoint inhibitor therapy: A case report. *Thorac Cancer.* 2020; 11 (11): 3396-400. doi:10.1111/1759-7714.13663
10. Sugarbaker PH. Response to Nivolumab followed by complete cytoreductive surgery with HIPEC resulted in long-term survival in a patient with sarcomatoid-predominant biphasic peritoneal mesothelioma. A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023; 107: 108359. doi:10.1016/j.ijscr.2023.108359

