



UNIVERSITÀ DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN

" Scienze Mediche e Chirurgiche Traslazionali"

CICLO XXXV

Studio dell'associazione tra indici dello stato infiammatorio
e metastasi linfonodali nel carcinoma dello stomaco

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Nicola Sverzellati

Tutore:

Chiar.mo Prof. Paolo Del Rio

Dottorando: Giorgio Dalmonte

Anni Accademici 2019/2020 – 2021/2022

Indice

<u>Abstract</u>	<u>3</u>
<u>Introduzione</u>	<u>5</u>
<u>Materiali e Metodi</u>	<u>9</u>
<u>Disegno dello studio</u>	<u>9</u>
<u>Obiettivi dello studio</u>	<u>9</u>
<u>Criteri di Inclusione</u>	<u>9</u>
<u>Criteri di Esclusione</u>	<u>10</u>
<u>Dati Raccolti</u>	<u>10</u>
<u>Prelievi ematici</u>	<u>11</u>
<u>Stadiazione del coinvolgimento linfonodale</u>	<u>11</u>
<u>Analisi statistica</u>	<u>11</u>
<u>Risultati</u>	<u>13</u>
<u>Caratteristiche demografiche</u>	<u>13</u>
<u>Caratteristiche perioperatorie</u>	<u>13</u>
<u>Caratteristiche istopatologiche</u>	<u>14</u>
<u>Valori cut-off di NLR, PLR e LMR</u>	<u>17</u>
<u>Indici infiammatori preoperatori e caratteristiche demografiche</u>	<u>18</u>
<u>Indici infiammatori preoperatori e caratteristiche anatomopatologiche</u>	<u>19</u>
<u>Indici infiammatori e decorso post-operatorio</u>	<u>20</u>
<u>Discussione</u>	<u>24</u>
<u>Conclusioni</u>	<u>27</u>
<u>Bibliografia</u>	<u>29</u>

Abstract

L'infiammazione è in grado di promuovere la crescita tumorale, l'invasione e la metastatizzazione. Vi sono evidenze che gli indicatori di infiammazione Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) e Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR), ottenuti utilizzando i valori dell'emocromo preoperatorio, abbiano valore prognostico in alcune tipi di neoplasie. Lo scopo di questo studio è stato valutare, in una popolazione occidentale, se i valori preoperatori di NLR, PLR e LMR possano servire come indicatori di metastatizzazione linfonodale nei pazienti con cancro gastrico. Obiettivo secondario è stato valutare se possano essere correlati al decorso post-operatorio.

Nello studio osservazionale prospettico multicentrico disegnato sono stati arruolati tutti i pazienti affetti da carcinoma gastrico sottoposti a gastrectomia ad intento curativo presso i 3 centri partecipanti (U.O. di Clinica Chirurgica Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, la S.C. Chirurgia ad Indirizzo Oncologico dell'AUSL IRCCS di Reggio Emilia, Presidio Santa Maria Nuova e l'U.O.C. Chirurgia Generale, Vascolare e Senologica dell'Ospedale G.da Saliceto dell'AUSL di Piacenza) fra luglio 2021 e settembre 2022. I valori cut-off di NLR, PLR e LMR per l'analisi statistica sono stati determinati utilizzando le curve ROC (Receiver Operating Characteristic).

La popolazione in studio ha compreso 71 pazienti. I valori cut-off di NLR, PLR e LMR determinati sono stati rispettivamente 3.34, 161.4, e 2.84. Non è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa di NLR, PLR e LMR con numero di linfonodi asportati, numero di linfonodi metastatici, presenza di almeno un linfonodo

metastatico, istotipo, LNR o LODDS. Si è invece riscontrata un'associazione statisticamente significativa dei valori preoperatori di NLR, PLR e LMR con il grado di invasione locale del tumore. Non è stata riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa con i parametri di outcome post-operatorio.

Il nostro studio conferma anche in una popolazione occidentale l'esistenza di una associazione fra i valori preoperatori di NLR, PLR e LMR e il grado di infiltrazione locale nel cancro gastrico. È auspicabile prolungare il periodo di arruolamento dello studio al fine di raggiungere la numerosità campionaria necessaria ad una più corretta analisi del rapporto fra i suddetti indici di infiammazione e presenza di metastasi linfonodali nel tumore dello stomaco.

Introduzione

Nel 2020 nel mondo le nuove diagnosi di cancro sono state 19,3 milioni e i decessi cancro-correlati 10 milioni. Dei nuovi casi, più di un milione ha colpito lo stomaco e i decessi correlati sono stati 769000, il tumore allo stomaco ha costituito così la quinta neoplasia maligna per incidenza nel mondo e la quarta causa di morte tumore-correlata, con una incidenza doppia nel sesso maschile (quarto cancro più frequente e quarta causa di decesso nell'uomo contro settima neoplasia maligna e quinta causa di morte da cancro nel sesso femminile).[1]

L'incidenza del tumore allo stomaco ha dimostrato tuttavia una importante variabilità geografica, infatti due terzi dei casi sono stati registrati in Asia. La differente distribuzione rispecchia differenze di istologia e sito di insorgenza e condiziona l'atteggiamento terapeutico e la prognosi. Mentre in Asia la malattia è frequentemente diagnosticata ad uno stadio iniziale, grazie anche ad un programma nazionale di screening condotto in paesi come Sud Corea e Giappone, nei paesi Occidentali la diagnosi avviene spesso ad uno stadio avanzato, al quale è associata di conseguenza una prognosi peggiore. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i soggetti affetti da carcinoma gastrico è del 60% in Sud Corea e Giappone e scende al solo 20% nei paesi Occidentali. [2]

Il trattamento ad intento curativo del tumore dello stomaco si fonda sulla resezione chirurgica radicale della neoplasia, ma dato l'elevato tasso di recidiva locoregionale e a distanza, non può prescindere da una gestione multidisciplinare della patologia [3]. Per il trattamento del cosiddetto Early Gastric Cancer (EGC), definito come un carcinoma dello stomaco il cui livello di invasione locale è confinato a mucosa o

sottomucosa (corrispondente a T1 della Stadiazione AJCC/TNM 8ed.) [4] indipendentemente dallo stato di coinvolgimento linfonodale, sono annoverate resezione chirurgica dello stomaco (in parte o in toto) con linfadenectomia, ed exeresi endoscopica della sola neoplasia, mediante resezione endoscopica della mucosa o dissezione della sottomucosa [5]. I pazienti da sottoporre a trattamento endoscopico devono essere tuttavia accuratamente selezionati per ridurre al minimo il rischio che siano presenti metastasi linfonodali, che non vengono asportate dalla procedura. Per effettuare tale selezione sono presi in considerazione la dimensione della neoplasia, la profondità di invasione, il grado di differenziazione, l'istologia e la presenza di invasione linfovaskolare.[2]

Sulla base di queste caratteristiche associate all'EGC il rischio che siano presenti metastasi linfonodali può essere virtualmente nullo o raggiungere il 20% dei casi, di conseguenza è auspicabile l'individuazione di ulteriori indicatori di coinvolgimento linfonodale che aiutino nella migliore scelta terapeutica [6]. Anche nei pazienti non candidabili a resezione endoscopica ad intento curativo può essere dirimente ai fini del percorso terapeutico da intraprendere il sospetto di coinvolgimento linfonodale [3]. Questi pazienti possono essere candidati direttamente a intervento chirurgico o previa terapia neoadiuvante, tuttavia ciascun approccio comporta differenti morbilità, mortalità, sopravvivenza e qualità di vita [7–9]. Per tale motivo, anche in questi casi, la validazione di nuovi indicatori di coinvolgimento linfonodale, che aiutino a raffinare la scelta terapeutica, sarebbe di estrema importanza.

È stato dimostrato che l'infiammazione e i tumori sono mutualmente connessi, infatti l'infiammazione può sia promuovere la crescita tumorale che inibirne lo sviluppo, e le neoplasie sono in grado di secernere citochine capaci di orientare l'infiammazione verso la progressione tumorale [10]. La risposta infiammatoria dell'organismo alle

neoplasie gioca un importante ruolo nello sviluppo della neoplasia stessa e per questo è stata ipotizzata la possibilità di utilizzare la conta leucocitaria come indicatore prognostico, tuttavia la maggior parte degli studi ha dimostrato che il semplice dosaggio dei leucociti non possiede sufficiente potere prognostico [11,12]. Allo scopo di creare migliori indici prognostici, sono stati combinati i parametri della formula leucocitaria per creare dei più accurati indicatori dello stato infiammatorio dell'organismo: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) e Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR). Sono molteplici le teorie che spiegherebbero la correlazione fra NLR, PLR e LMR e prognosi tumorale. Tra le citochine secrete dai neutrofili sono presenti dei fattori stimolanti l'angiogenesi, e di conseguenza la crescita tumorale e la possibilità di metastatizzare [13]. Una ridotta conta linfocitaria rappresenterebbe invece una risposta immunitaria antitumorale cellulo-mediata debole. Questa risposta immunitaria, quando presente, potrebbe eliminare le neoplasie in stadio precoce, tuttavia viene inibita da segnali tumorali come la IL-10 [10],[14]. Il numero di piastrine nel sangue è influenzato dalle cellule tumorali, le quali stimolano la trombopoiesi mediante la secrezione di citochine e l'attivazione piastrinica tramite contatto diretto o rilascio di mediatori come ADP e trombossano A2. Le piastrine attivate rilasciano nello spazio peritumorale il contenuto dei propri granuli, così facendo favoriscono l'invasività tumorale e la metastatizzazione, poiché rilasciano enzimi proteolitici che portano alla rottura della membrana basale dei vasi [15]. I macrofagi generalmente associati alle neoplasie presentano un fenotipo favorente crescita tumorale, angiogenesi e soppressione dell'immunità acquisita. Sono inoltre reclutati da fattori neoangiogenici secreti dai tumori [10,16]. La popolazione di macrofagi peritumorali può essere rispecchiata dai monociti presenti nel circolo sanguigno.

Riflettendo l'effetto combinato di linfocitopenia, monocitosi, neutrofilia e piastrinosi, gli indicatori NLR, PLR e LMR avrebbero il razionale di suggerire la direzione nella quale è sbilanciata l'interazione sistema immunitario-tumore, permettendo così di dedurre la probabile aggressività tumorale

È già stata valutata in svariati tipologie di tumori la relazione tra indici di infiammazione e infiltrazione linfonodale, morbidità post-operatoria e sopravvivenza [17–24]. Gli studi che indagano questa relazione nel cancro gastrico prendono tuttavia in esame quasi esclusivamente popolazioni orientali, solo una minoranza è condotta su una popolazione occidentale [25–28]. Inoltre gli studi che hanno riscontrato un'associazione con infiltrazione linfonodale e morbidità post-operatoria nel cancro gastrico sono di tipo retrospettivo, di conseguenza sono vittime di bias nella raccolta dati e nella selezione dei soggetti da arruolare [11,26–32].

Questo studio è stato invece concepito come prospettico e prende in esame una popolazione occidentale. Poiché l'emocromo con formula leucocitaria è un esame eseguito di routine in ogni paziente con il cancro, se fosse confermata l'utilità di NLR, PLR e LMR nel processo decisionale terapeutico del tumore allo stomaco, avremmo a disposizione uno strumento che non richiederebbe spese aggiuntive in termini economici e di tempo.

Materiali e Metodi

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio osservazionale prospettico multicentrico coinvolgente tre centri dell'Emilia-Romagna: il centro coordinatore U.O. di Clinica Chirurgica Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, la S.C. Chirurgia ad Indirizzo Oncologico dell'AUSL IRCCS di Reggio Emilia, Presidio Santa Maria Nuova e l'U.O.C. Chirurgia Generale, Vascolare e Senologica dell'Ospedale G.da Saliceto dell'AUSL di Piacenza.

In data 5 luglio 2021 è stata ottenuta approvazione alla conduzione dello studio da parte del Comitato Etico AVEN al quale fanno riferimento tutti e tre i centri partecipanti.

Obiettivi dello studio

Obiettivo primario dello studio era determinare il valore prognostico di coinvolgimento linfonodale degli indicatori di risposta infiammatoria sistemica preoperatori (NLR, PLR e LMR) nei pazienti sottoposti a chirurgia resettiva per adenocarcinoma dello stomaco ad intento curativo in una popolazione occidentale.

Gli obiettivi secondari erano valutare il valore prognostico di morbilità complessiva e mortalità a 90 giorni degli indicatori di risposta infiammatoria sistemica (NLR, PLR e LMR).

Criteri di Inclusione

Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti maggiorenni sottoposti a gastrectomia ad intento curativo per adenocarcinoma gastrico istologicamente documentato o carcinoma della giunzione esofago-gastrica tipo Siewert II o III, nei centri chirurgici

aderenti allo studio dal Luglio 2021 al Settembre 2022. Sono stati inclusi sia i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico in prima battuta che quelli trattati con chemioterapia o chemioradioterapia perioperatoria indipendentemente dall'approccio chirurgico (laparotomico, ibrido, laparoscopico o robotico) e dal tipo di ricostruzione della continuità digestiva (secondo tecnica Roux-En-Y o Billiroth II). Sono stati presi in considerazione tutti i tipi di anastomosi (con suturatrice meccanica circolare, suturatrice meccanica lineare, sutura manuale).

Criteri di Esclusione

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti operati d'urgenza per perforazione o nei quali è stato asportato un numero di linfonodi inferiore a 16 o è stata effettuata una linfadenectomia inferiore allo standard D1, secondo quanto indicato dalle ultime linee guida ESMO e dalle linee guida giapponesi per il trattamento del cancro gastrico [3,5]. Non sono inoltre stati considerati per lo studio quei pazienti affetti da malattia infiammatoria cronica intestinale, malattie autoimmuni o che presentavano, in concomitanza con l'esecuzione degli esami ematochimici preoperatori, una patologia infiammatoria in atto quale colecistite, influenza, pancreatite, infezione delle vie urinarie.

Dati Raccolti

Della popolazione in studio sono stati registrati dati demografici, caratteristiche istologiche della neoplasia, dell'intervento chirurgico, l'eventuale esecuzione di terapia preoperatoria, lo stadio cN e lo stadio pTNM nonché le concentrazioni ematiche nei 30 giorni prima dell'intervento di neutrofili, piastrine, linfociti e monociti.

Prelievi ematici

Il prelievo ematico per emocromo e conta leucocitaria è stato eseguito nei 30 giorni prima dell'intervento chirurgico, la mattina, a digiuno. I valori degli indicatori di infiammazione sono stati ottenuti dividendo la concentrazione di neutrofili per quella di linfociti (NLR), la concentrazione di piastrine per quella di linfociti (PLR), la concentrazione di linfociti per quella di monociti (LMR).

Stadiazione del coinvolgimento linfonodale

La presenza di metastasi da cancro gastrico è stata espressa utilizzando lo stadio N del TNM/AJCC 8ed, il lymph node ratio (LNR) e il Log Odds of Positive lymph nodes (LODDS). LNR è stato calcolato dividendo il numero di linfonodi metastatici per il numero di linfonodi asportati ed i valori sono stati usati per l'analisi statistica sia come variabile continua che categorica. La suddivisione in classi per l'analisi della variabile categorica è stata effettuata secondo quanto determinato da Sun et al. (LNR0 fra 0 e 0.01, LNR1 fra 0.01 e 0.2, LNR2 fra 0.21 e 0.5, LNR3 maggiore di 0.5) [33]. I valori di LODDS sono stati calcolati secondo quanto indicato da Wang et al. ed anch'essi sono stati usati per l'analisi statistica sia come variabile continua che categorica. La suddivisione in classi è stata effettuata con intervalli di 0.5 come determinato da Sun et al. [33,34].

Analisi statistica

Il test di Shapiro-Wilk è stato usato per verificare la distribuzione normale delle variabili continue. Nel caso di una distribuzione simmetrica, le variabili sono state espresse come media e deviazione standard (SD), se invece la loro distribuzione era asimmetrica sono state espresse come mediana e Interquartile Range (IQR). Le variabili categoriche sono state espresse come numeri totali e valori percentuali, e il

confronto statistico è stato eseguito utilizzando il χ^2 -test di Pearson o il test esatto di Fisher, in base alla numerosità di ciascuna distribuzione campionaria. Le variabili continue sono state analizzate utilizzando il t-test di Student o il t-test di Welch nel caso di distribuzione normale e l'U-test di Mann-Whitney nel caso di variabili asimmetriche.

Sono state considerate statisticamente significative differenze con $p < 0.05$. Tutte le analisi sono state condotte usando il software Jamovi (The jamovi project. 2022. jamovi: Version 2.3) [48-52].

Risultati

Caratteristiche demografiche (*Tabella 1*)

I pazienti arruolati per lo studio sono stati 75, di questi, sulla base della localizzazione della neoplasia e delle sue caratteristiche istopatologiche, 45 (60%) sono stati sottoposti a gastrectomia subtotale e 26 (34.7%) a gastrectomia totale. Solo 4 (5.3%) sono stati sottoposti a resezione esofagogastrica sec. Ivor-Lewis per un carcinoma della giunzione esofagogastrica tipo Siewert II o III e visto il loro esiguo numero si è deciso di non includerli nella successiva analisi statistica, dato il possibile fattore di confondimento che avrebbero potuto esercitare in considerazione delle caratteristiche tumorali peculiari dei carcinomi di questa regione dello stomaco [35].

Nei 71 pazienti presi in considerazione per l'analisi statistica la mediana di età era 75 anni (IQR=10.5), il BMI medio 26.1 (± 5.0) Kg/m², e la mediana di Charlson's Comorbidity Index (CCI) aggiustato per età 6 (IQR=3). Il 36.6% dei pazienti (26 soggetti) presentavano un punteggio ASA (American Society of Anesthesiology physical status classification system) di 2, 43 (60.6%) un punteggio di 3 e solo 2 (2.8%) un punteggio di 4.

Caratteristiche perioperatorie (*Tabella 1*)

Dei pazienti presi in considerazione nell'analisi statistica il 63.4% è stato sottoposto a una gastrectomia subtotale e il restante 36.6% ad una gastrectomia totale. In 40 casi (56.3%) l'intervento è stato portato a termine con tecnica laparoscopica. Alla stadiazione preoperatoria era stato diagnosticato un coinvolgimento linfonodale in 27 pazienti (43.5%) e 18 (25.4%) soggetti erano stati sottoposti a chemioterapia preoperatoria. La linfadenectomia eseguita durante l'intervento rispettava i criteri

D2 in 54 casi (76.1%), dei restanti, 6 (8.5%) erano sottoposti a linfadenectomia D1+ e 11 (15.5%) a linfadenectomia D1.

La degenza mediana è stata di 11 giorni (IQR=5.5), con un tasso di complicanze classificate con uno score Clavien Dindo ≥ 3 del 16.9% dei pazienti (12 casi). Il tasso di riammissione ospedaliera entro 60 giorni si è attestato al 14.1% (10 casi) e quello di decesso entro 90 gg dall'intervento al 8.5% (6 casi).

Caratteristiche istopatologiche (*Tabella 1*)

L'esame istologico ha riscontrato 31 (65.4%) casi di adenocarcinoma di tipo intestinale, 12 (21.8%) casi di tipo diffuso ed i restanti 12 (21.8%) erano di tipo misto. A livello locale il tumore infiltrava solo la mucosa (pT1a) in 7 (9.9%) casi, era limitato alla sottomucosa (pT1b) in altri 7 (9.9%), coinvolgeva la tonaca muscolare (pT2) in 11 pazienti (15.5%), la sottosierosa (pT3) in 20 (28.2%) ed arrivava alla sierosa senza infiltrare le strutture adiacenti (pT4a) in 24 (33.8%) casi, con infiltrazione degli organi adiacenti (pT4b) nei restanti 2 (2.8%).

La mediana di linfonodi asportati è stata 28 (IQR=19) e quella dei metastatici 2 (IQR=6). Vi era coinvolgimento linfonodale in 44 (62%) pazienti. Nello specifico 16 (22.5%) presentavano metastasi in uno o due linfonodi (pN1), 12 (16.9%) avevano da 3 a 6 linfonodi metastatici (pT2), 8 (11.3%) da 7 a 15 linfonodi metastatici (pT3a) e i restanti 8 (11.3%) avevano metastasi in più di 15 linfonodi (pT3b). La mediana di LNR è stata 0.06 (IQR=0.17) e quella di LODDS -1.041 (IQR=1.044). In particolare 26 pazienti (36.6%) presentavano un LNR 0, 28 (39.4%) un LNR 1, 11 (15.5%) un LNR 2 e i restanti 6 (8.5%) un LNR 3. La maggioranza dei pazienti (25, 35.2%) aveva un limitato coinvolgimento linfonodale (LODDS 1), 12 (16.9%) erano quelli classificati come LODDS2, 18 (25.4%) presentavano stadio LODDS3, 10 (14.1%) LODDS4 e 6 (8.5%) LODDS5.

Tabella 1 - Caratteristiche demografiche, perioperatorie e istopatologiche

	Campione totale (n=71)		Campione totale (n=71)
Età, anni, mediana (IQR)	75 (10.5)	pT, n (%)	
BMI, Kg/m2, media (± SD)	26.1 (±5.0)	T1a	7 (9.9)
Charlson's Comorbidity Index, mediana (IQR)	6 (3)	T1b	7 (9.9)
ASA, n (%)		T2	11 (15.5)
II	26 (36.6)	T3	20 (28.2)
III	43 (60.6)	T4a	24 (33.8)
IV	2 (2.8)	T4b	2 (2.8)
Chemioterapia Preoperatoria, Si, n (%)	18 (25.4)	pN, n (%)	
Tipo di gastrectomia, n (%)		N0	27 (38.0)
Subtotale	45 (63.4)	N1	16 (22.5)
Totale	26 (36.6)	N2	12 (16.9)
Tecnica Laparoscopica, Si, n (%)	40 (56.3)	N3a	8 (11.3)
Tipo linfadenectomia, n (%)		N3b	8 (11.3)
D1	11 (15.5)	pN0/pN+, n (%)	
D1+	6 (8.5)	N0	27 (38.0)
D2	54 (76.1)	N+	44 (62.0)
Istotipo, n (%)		Linfonodi asportati, mediana (IQR)	28 (19)
Intestinale	31 (65.4)	Linfonodi metastatici, mediana (IQR)	2 (6)
Diffuso	12 (21.8)	LNR, mediana (IQR)	0.06 (0.17)
Misto	12 (21.8)	LNR, n (%)	
cN, n (%)		LNR 0	26 (36.6)
N0	35 (56.4)	LNR 1	28 (39.4)

N+	27 (43.5)	LNR 2	11 (15.5)
		LNR 3	6 (8.5)
LODDS, mediana (IQR)	-1.041 (1.044)	Clavien Dindo, n (%)	
LODDS, n (%)		< 3	59 (83.1)
LODDS1	25 (35.2)	≥ 3	12 (16.9)
LODDS2	12 (16.9)	Degenza, mediana (IQR)	11 (5.5)
LODDS3	18 (25.4)	Nuova ospedalizzazione entro 60 gg, n (%)	10 (14.1)
LODDS4	10 (14.1)	Vivi a 90 gg, n (%)	65 (91.5)
LODDS5	6 (8.5)		

Valori cut-off di NLR, PLR e LMR (*Immagine 1 e 2*)

I valori soglia di NLR, PLR e LMR preoperatori (valori cut-off) sono stati stabiliti utilizzando le curve ROC con il massimo indice di Youden [36]. Sulla base dell'indice di Youden tali valori cut-off sono stati stimati 3.34 per NLR (sensibilità 29.55%, specificità 81.48%, area under curve (AUC) 0.469), 161.4 per PLR (sensibilità 47.73%, specificità 74.07%, area under curve (AUC) 0.534) e 2.84 per LMR (sensibilità 55.56%, specificità 56.82%, area under curve (AUC) 0.509). Sulla base dei valori cut-off i pazienti sono stati suddivisi di 3 coppie di gruppi: Low NLR e High NLR (aventi valori di NLR rispettivamente inferiori o superiori a 3.34), Low PLR e High PLR (aventi valori di PLR rispettivamente inferiori o superiori a 161.4), Low LMR e High LMR (aventi valori di LMR rispettivamente inferiori o superiori a 2.84).

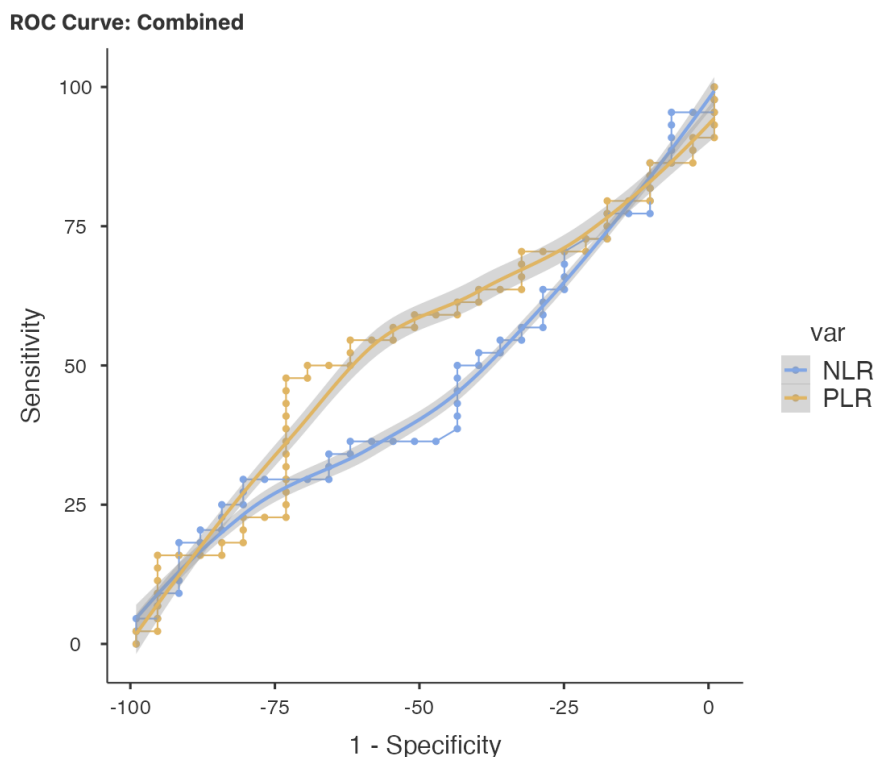


Immagine 1: Curve ROC per NLR e PLR nei pazienti con cancro gastrico sulla base della presenza di metastasi linfonodali.

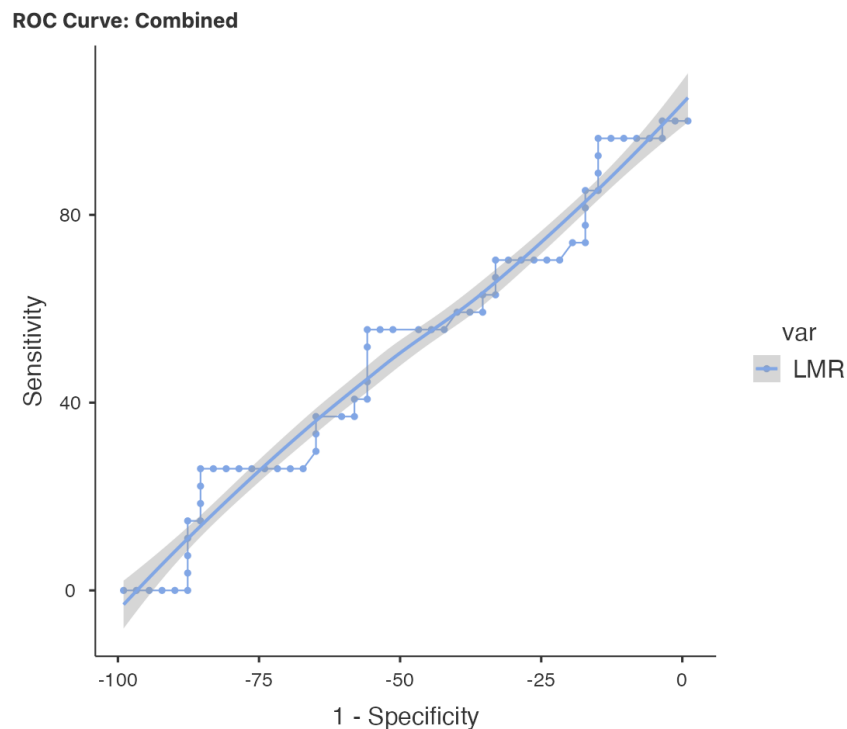


Immagine 2: Curva ROC per LMR nei pazienti con cancro gastrico sulla base della presenza di metastasi linfonodali.

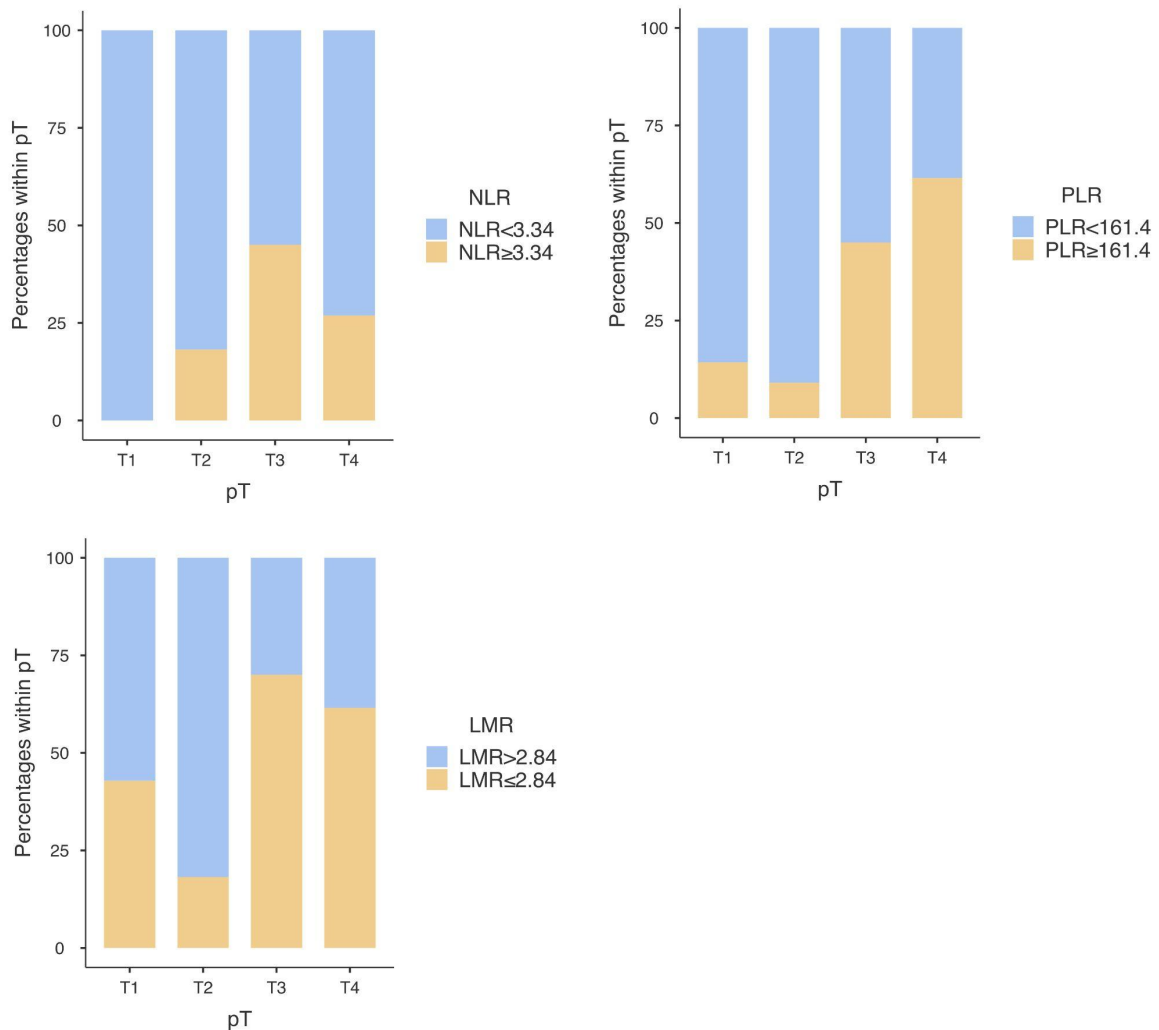
Indici infiammatori preoperatori e caratteristiche demografiche (*Tabella 2 e Tabella 3*)

All'interno di ciascuna coppia i gruppi non presentavano differenze statisticamente significative per quanto riguarda le caratteristiche demografiche dei pazienti (età, BMI, genere, classe ASA e CCI) fatto salvo per un'età leggermente più avanzata nei pazienti del gruppo Low LMR (75 anni, IQR=7 vs 73 anni, IQR=12, $p<0.05$) e una preponderanza di questo gruppo tra i soggetti maschi (29, 67.4%, $p<0.01$) e tra quelli con CCI maggiore di 4 (31 casi, 62.0% dei pazienti con $CCI>4$, rispetto a 7 casi, 33.3% del gruppo Low LMR con $CCI\leq 4$, $p<0.05$).

Indici infiammatori preoperatori e caratteristiche anatomopatologiche (*Tabella 2 e Tabella 3*)

All'analisi statistica non si sono osservate differenze statisticamente significative nella distribuzione all'interno di ciascuna coppia di gruppi (Low NLR e High NLR, Low PLR e High PLR, Low LMR e High LMR) relativamente a numero di linfonodi asportati, numero di linfonodi metastatici, presenza di almeno un linfonodo metastatico, istotipo, LNR o LODDS. Tuttavia, in associazione a High PLR si sono osservati valori maggiori di LNR (mediana 0.12, IQR= 0.22, contro 0.03, IQR= 0.14, di Low PLR) e LODDS (mediana -0.79, IQR= 1.11, contro -1.15, IQR=1.02, di Low PLR) e una maggior frequenza di almeno un linfonodo metastatico (47.7% dei casi contro il solo 25.9% di non metastatici) con una tendenza alla significatività ($p=0.098$, $p=0.08$ e $p=0.084$, rispettivamente). Si è riscontrata una maggior percentuale di stadi avanzati di invasione tumorale locale (pT3 e pT4) nei gruppi High NLR, High PLR e Low LMR con una differenza statisticamente significativa (rispettivamente $p<0.02$, $p<0.005$ e $p<0.05$) (*Immagine 3*). Il gruppo Low NLR è risultato associato ad una maggior percentuale di casi senza coinvolgimento linfonodale (pN0) o con coinvolgimento linfonodale massivo (pN3) con una differenza statisticamente significativa ($p<0.05$) rispetto agli stadi iniziali di invasione linfonodale (pN1 e pN2).

Immagine 3: Associazione di NLR, PLR e LMR con il grado di invasione tumorale locale (NLR: $p < 0.02$; PLR: $p < 0.005$; LMR: $p < 0.05$)



Indici infiammatori e decorso post-operatorio (*Tabella 2 e Tabella 3*)

Non è stata riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa fra le categorie di NLR, PLR, LMR e giornate di degenza, riospedalizzazione entro 60 giorni dalla dimissione o tasso di mortalità a 90 giorni.

Tabella 2 - Associazione delle caratteristiche dei pazienti con NLR, PLR e LMR

	NLR			PLR			LMR (n)		
	Low (n = 53)	High (n = 18)	P value	Low (n = 43)	High (n = 28)	P value	Low (n = 38)	High (n = 33)	P value
Età , anni, mediana (IQR)	74.0 (11.0)	75.0 (9.5)	0.188	75 (9.0)	75 (12.2)	0.715	75.0 (7.0)	73.0 (12.0)	0.027
BMI , Kg/m2, media (± SD)*	26.1 (±5.0), n=36	26.3 (±5.6), n=8	0.925	26.5(5.3) n=29	25.4(±4.6) n=15	0.481	26.1(±5.2) n=19	26.2(±5.0) n=25	0.947
Linfonodi asportati , mediana (IQR)	30.0 (19.0)	24.0 (14.0)	0.184	30.0 (19.5)	25.0 (17.5)	0.234	26.5 (20.0)	30.0 (17.0)	0.908
Linfonodi metastatici , mediana (IQR)	1.0 (7.0)	2.5 (3.7)	0.729	1.0 (5.0)	3.0 (5.2)	0.154	2.0 (5.7)	1.0 (6.0)	0.507
LNR , mediana (IQR)	0.05 (0.17)	0.11 (0.20)	0.502	0.03 (0.14)	0.12 (0.22)	0.098	0.06 (0.25)	0.05 (0.15)	0.398
LODDS , mediana (IQR)	-1.05 (1.03)	-0.819 (1.00)	0.517	-1.15 (1.02)	-0.79 (1.11)	0.080	-0.99 (1.18)	-1.05 (0.95)	0.511
Degenza , gg, mediana (IQR)	11.0 (6.0)	10.0 (2.75)	0.559	11.0 (4.5)	10.0 (8.7)	0.810	10.0 (6.5)	11.0 (5.0)	0.768

*:campione totale 44 pz

Tabella 3 - Associazione delle caratteristiche dei pazienti con NLR, PLR e LMR

	n	NLR (%)			PLR (%)			LMR (%)		
		Low	High	P value	Low	High	P value	Low	High	P value
Genere				0.278			0.605			0.007
donne	28	23 (82.1)	5 (17.9)		18 (64.3)	10 (35.7)		9 (32.1)	19 (67.9)	
uomini	43	30 (69.8)	13 (30.2)		25 (58.1)	18 (41.9)		29 (67.4)	14 (32.6)	
ASA				1.000			1.000			0.330
II	26	19 (73.1)	7 (26.9)		16 (61.5)	10 (38.5)		11 (42.3)	15 (57.7)	
III	43	32 (74.4)	11 (25.6)		26 (60.5)	17 (39.5)		26 (60.5)	17 (39.5)	
IV	2	2 (100)	0 (0)		1 (50)	1 (50)		1 (50)	1 (50)	
Charlson's Comorbidity Index				0.072			0.792			0.038
CCI ≤ 4	21	19 (90.5)	2 (9.5)		12 (57.1)	9 (42.9)		7 (33.3)	14 (66.7)	
CCI > 4	50	34 (68.0)	16 (32.0)		31 (62.0)	19 (38.0)		31 (62.0)	19 (38.0)	
Istotipo				0.109			0.808			0.933
Intestinale	31	19 (61.3)	12 (38.7)		17 (54.8)	14 (45.2)		18 (58.1)	13 (41.9)	
Diffuso	12	10 (83.3)	2 (16.7)		8 (66.7)	4 (33.3)		7 (58.3)	5 (50)	
Misto	12	11 (91.7)	1 (8.3)		8 (66.7)	4 (33.3)		6 (50)	6 (50)	
pT				0.017			0.003			0.029
T1	14	14 (100)	0 (0)		12 (85.7%)	2 (14.3)		6 (42.9)	8 (57.1)	
T2	11	9 (81.8)	2 (18.2)		10 (90.9)	1 (9.1)		2 (18.2)	9 (81.8)	
T3	20	11 (55.0)	9 (45.0)		11 (55)	9 (45)		14 (70.0)	6 (30.0)	
T4	29	19 (73.1)	7 (26.9)		10 (38.5)	16 (61.5)		16 (61.5)	10 (38.5)	
pN				0.045			0.122			0.925
N0	27	22 (81.5)	5 (18.5)		20 (74.1)	7 (25.9)		13 (48.1)	14 (51.9)	
N1	16	12 (75.0)	4 (25.0)		9 (56.3)	7 (43.8)		9 (56.3)	7 (43.8)	
N2	12	5 (41.7)	7 (58.3)		4 (33.3)	8 (66.7)		7 (58.3)	5 (41.7)	
N3	16	14 (87.5)	2 (12.5)		10 (62.5)	6 (37.5)		9 (56.3)	7 (43.8)	

pN0/pN+				0.403			0.084			0.477
N0	27	22(81.5)	5 (18.5)		20 (74.1)	7 (25.9)		13 (48.1)	14 (51.9)	
N+	44	31 (70.5)	13 (29.5)		23 (52.3)	21 (47.7)		25 (56.8)	19 (43.2)	
LNR				0.701			0.407			0.713
LNR0	26	21 (80.8)	5 (19.2)		19 (73.1)	7 (26.9)		12 (46.2)	14 (53.8)	
LNR1	28	20 (71.4)	8 (28.6)		15 (53.6)	13 (46.4)		15 (53.6)	13 (46.4)	
LNR2	11	7 (63.6)	4 (36.4)		6 (54.5)	5 (45.5)		7 (63.6)	4 (35.4)	
LNR3	6	5 (83.3)	1 (16.7)		3 (50.0)	3 (50.0)		4 (66.7)	3 (33.3)	
LODDS				0.572			0.448			0.236
LODDS1	25	20 (80.0)	5 (20.0)		17 (68.0)	8 (32.0)		11 (44.0)	14 (56.0)	
LODDS 2-5	46	33 (71.7)	13 (28.3)		26 (56.5)	20 (43.5)		27 (58.7)	19 (41.3)	
Clavien Dindo \geq 3				0.485			0.197			0.761
No	59	45(76.3)	14(23.7)		38 (64.4)	21 (35.6)		31 (52.5)	28 (47.5)	
Si	12	8 (66.7)	4 (33.3)		5(41.7)	7 (58.3)		7 (58.3)	5 (41.7)	
Vivo a 90 giorni				0.639			0.674			0.679
Si	65	49 (75.4)	16 (24.6)		40 (61.5)	25 (38.5)		34 (52.3)	31 (47.7)	
No	6	3 (50.0)	3 (50.0)		3 (50.0)	3 (50.0)		4 (66.7)	2 (33.3)	

Discussione

In questo studio non sono state riscontrate associazioni statisticamente significative fra i valori preoperatori di NLR, PLR, LMR e il coinvolgimento linfonodale nel carcinoma gastrico. Inoltre, nessuna associazione statisticamente significativa è stata trovata fra i suddetti valori e gli outcome postoperatori dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di gastrectomia per carcinoma dello stomaco. Tuttavia, la profondità di infiltrazione locale del tumore è risultata associata a ridotti valori preoperatori di NLR e PLR ed elevati valori preoperatori di LMR, in maniera statisticamente significativa.

Molteplici evidenze giungono a corroborare l'ipotesi che esista una relazione causale fra infiammazione e cancro. L'infiammazione è infatti responsabile dello sviluppo e della progressione delle neoplasie. [10,37,38]. All'interno di questo processo neutrofilo, piastrine, linfociti e monociti esercitano ruoli preponderanti. Mediante la secrezione di citochine e enzimi proteolitici, neutrofilo, piastrine e monociti favoriscono la neoangiogenesi, la crescita tumorale e la metastatizzazione. Le tre popolazioni cellulari vengono a loro volta stimolate da fattori di crescita secreti dalle cellule tumorali [13,15,16]. I linfociti sono invece attori della risposta immunitaria acquisita antitumorale, e possono essere inibiti dalla secrezione di citochine da parte dei tumori stessi. Una bassa conta linfocitaria indicherebbe quindi una ridotta risposta immunitaria cellulo-mediata antitumorale [10,14].

Basandosi su questi presupposti inerenti il rapporto cancro-infiammazione, sono stati concepiti indicatori dello stato infiammatorio come NLR, PLR e LMR, il cui ruolo è stato studiato in diversi tipi di tumore. Mano et al. hanno riportato che NLR è un fattore indipendente di sopravvivenza nei carcinomi epatocellulari sottoposti a

chirurgia [39]. Una meta-analisi condotta da Tan et al. ha confermato che alti valori di PLR sono associati ad un peggior Overall Survival (OS) nei pazienti con carcinoma coloretale [20]. Stotz et al. hanno riscontrato che LMR potrebbe essere un fattore prognostico indipendente di OS nel carcinoma del colon-retto stadio III [18].

Nell'ambito del cancro gastrico invece, è stata documentata da Kim et al. un'associazione fra sopravvivenza, NLR e PLR, nello specifico NLR sembra essere un miglior indicatore di OS rispetto a PLR [11]. La stessa associazione è stata riscontrata negli studi condotti su popolazioni occidentali da Graziosi et al., Ghidini et al e Lieto et al. [26–28]. Una meta-analisi di Zhang et al. ha confermato migliori OS e DFS in pazienti con ridotti valori preoperatori di NLR [40]. Nel loro studio Pan et al. hanno riscontrato che nel preoperatorio alti valori di NLR, alti valori di PLR e bassi valori di LMR in pazienti sottoposti a gastrectomia per carcinoma dello stomaco erano associati a peggior prognosi, tuttavia solo il valore di LMR si è confermato alla analisi multivariata [41]. L'associazione fra OS e bassi valori di LMR è stata indagata e confermata anche nella meta-analisi condotta da Ma et al. [42].

Nella stessa meta-analisi è stata riscontrata una associazione statisticamente significativa fra bassi valori di LMR e maggior coinvolgimento linfonodale in questi pazienti [42]. Medesimo risultato è stato riscontrato in numerosi altri studi [30,31,43]. Autori come Zhang et al. hanno trovato che la presenza di metastasi linfonodali è associata anche a valori preoperatori più elevati di NLR e PLR, tuttavia altri come Zhu et al. non hanno riscontrato tale associazione [29,44]. Lo studio di Jiang et al. ha evidenziato una maggior frequenza di metastasi linfonodali nei pazienti aventi valori preoperatori di NLR più elevati, mentre tale associazione non è stata osservata per elevati valori di PLR [45]. Nel nostro studio non è stata tuttavia riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa fra PLR o LMR e il grado di invasione

linfonodale. I valori di NLR erano però significativamente più bassi fra i pazienti con coinvolgimento linfonodale nullo (pN0) e in quelli con coinvolgimento massivo (pN3). Tali dati non hanno trovato corrispondenza nell'analisi degli altri indicatori di metastatizzazione linfonodale (numero di linfonodi metastatici, LNR e LODDS), sebbene vi sia una tendenza alla significatività nell'associazione fra questi indicatori e i valori preoperatori di PLR. Dati i risultati contrastanti non è quindi possibile trarre una conclusione, è probabile che la ridotta numerosità campionaria della popolazione in studio ne abbia inficiato il risultato.

Sebbene nel nostro studio non si sia dimostrata un'associazione statisticamente significativa fra nessuno dei marcatori di infiammazione e la morbilità post-operatoria dopo chirurgia gastrica, in letteratura tale associazione è stata evidenziata con PLR e LMR negli studi di Jiang et al. e Hsu et al [30,45]. Radulescu et al. hanno riscontrato nello specifico una differenza statisticamente significativa nello sviluppo di fistole anastomotiche in pazienti con elevati valori preoperatori di NLR sottoposti a gastrectomia per cancro gastrico [46].

Anche in questo caso la mancanza di risultati significativi nel nostro studio potrebbe aver risentito dell'esiguo campione in esame e della bassa incidenza di complicanze post-operatorie gravi nei pazienti sottoposti a gastrectomia per cancro gastrico [47].

Abbiamo però confermato che i valori di NLR, PLR e LMR sono associati al grado di infiltrazione locale del cancro gastrico, come già riscontrato da Zhang et al., Kim et al., Hsu et al. e Du et al. nei loro studi [11,29–31]. A differenza degli studi citati tuttavia, di tipo retrospettivo, il nostro lavoro ha il pregio di essere stato concepito come prospettico, eliminando in questo modo alcuni dei bias associati alla selezione dei casi e alla raccolta dati negli studi retrospettivi.

Sebbene il nostro lavoro abbia quindi il vantaggio di essere uno dei pochissimi studi prospettici sull'argomento in letteratura, proprio la sua costruzione prospettica, con le difficoltà connesse, potrebbe essere stata la causa della sua principale debolezza, rappresentata dalla ridotta numerosità campionaria. Nel disegnare lo studio era stato stimato che fosse necessario arruolare almeno 140 pazienti per ottenere una potenza statistica sufficiente all'analisi del coinvolgimento linfonodale. Per aumentare le possibilità di giungere ad un simile campione nei 3 anni del corso di dottorato, lo studio è stato concepito come multicentrico, tuttavia, complice anche la situazione pandemica durante la quale ha avuto inizio il lavoro, l'approvazione del comitato etico all'avvio dello studio è stata ottenuta il 5 luglio 2021, limitando di conseguenza l'arruolamento dei pazienti ad un arco di tempo di soli 14 mesi.

Oltre a ridurre la potenza statistica dello studio, la ridotta numerosità campionaria ha anche reso impossibile effettuare l'analisi in sottogruppi. La mancata stratificazione del campione potrebbe così essere responsabile di alcuni fattori di confondimento, ad esempio l'esecuzione preoperatoria di terapia neoadiuvante potrebbe aver influito sulla presenza di metastasi linfonodali.

Conclusioni

Il nostro studio conferma anche in una popolazione occidentale l'esistenza di una associazione fra i valori preoperatori di NLR, PLR e LMR e il grado di infiltrazione locale del cancro gastrico. Tali indicatori potrebbero quindi essere presi in considerazione nell'algoritmo terapeutico preoperatorio. Per arricchire ulteriormente tale algoritmo, è auspicabile prolungare il periodo di arruolamento dello studio al fine di raggiungere la numerosità campionaria necessaria ad una più corretta analisi del

rapporto fra i suddetti indici di infiammazione e presenza di metastasi linfonodali nel tumore dello stomaco.

Bibliografia

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2] Park SR. Management of gastric cancer: East vs west. *Curr Prob Cancer* 2015;39:315–41. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2015.10.005>.
- [3] 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* 2022;33:1005–20. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
- [4] MB A, SB E, FL G. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual; 8th edition. 8th ed. 2018.
- [5] Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2020. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10120-020-01042-y>.
- [6] Milhomem LM, Milhomem-Cardoso DM, Mota OM da, Mota ED, Kagan A, Filho JBS. Risk of lymph node metastasis in early gastric cancer and indications for endoscopic resection: is it worth applying the east rules to the west? *Surg Endosc* 2021;35:4380–8. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07932-7>.
- [7] Biffi R, Fazio N, Luca F, Chiappa A, Andreoni B, Zampino MG, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2010;16:868–74. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i7.868>.
- [8] Claassen YHM, Hartgrink HH, Dikken JL, Steur WO de, Sandick JW van, Grieken

NCT van, et al. Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2018;44:613–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.004>.

[9] Takahashi M, Terashima M, Kawahira H, Nagai E, Uenosono Y, Kinami S, et al. Quality of life after total vs distal gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction: Use of the Postgastrectomy Syndrome Assessment Scale-45. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2017;23:2068–76. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.2068>.

[10] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436–44. <https://doi.org/10.1038/nature07205>.

[11] Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol* 2015;22:4363–70. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4518-z>.

[12] Aurello P, Tierno SM, Berardi G, Tomassini F, Magistri P, D'Angelo F, et al. Value of Preoperative Inflammation-Based Prognostic Scores in Predicting Overall Survival and Disease-Free Survival in Patients with Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1998–2004. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3533-9>.

[13] Carlo ED, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chemical Immunology and Allergy* 2003;83:182–203.

[14] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity* 2004;21:137–48. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>.

[15] Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011;9:237–49. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04131.x>.

- [16] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 2006;124:263–6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.007>.
- [17] Jaramillo-Reta KY, Velázquez-Dohorn ME, Medina-Franco H. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor of surgical mortality and survival in complex surgery of the upper gastrointestinal tract. *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion* 2015;67:117–21.
- [18] Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Armingier F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Brit J Cancer* 2014;110:435–40. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.785>.
- [19] Baranyai Z, Krzystanek M, Jósa V, Dede K, Agoston E, Szász AM, et al. The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemostasis* 2014;111:483–90. <https://doi.org/10.1160/th13-08-0632>.
- [20] Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016;95:e3837. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003837>.
- [21] Gu L, Li H, Chen L, Ma X, Li X, Gao Y, et al. Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7:31926–42. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7876>.
- [22] Miyamoto R, Inagawa S, Sano N, Tadano S, Adachi S, Yamamoto M. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts short-term and long-term outcomes in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:607–12.

<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.003>.

[23] Josse JM, Cleghorn MC, Ramji KM, Jiang H, Elnahas A, Jackson TD, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2016;18:O236-42. <https://doi.org/10.1111/codi.13373>.

[24] Chang Y, An H, Xu L, Zhu Y, Yang Y, Lin Z, et al. Systemic inflammation score predicts postoperative prognosis of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer* 2015;113:626–33. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.241>.

[25] Schiefer S, Wirsik NM, Kalkum E, Seide SE, Nienhüser H, Müller B, et al. Systematic Review of Prognostic Role of Blood Cell Ratios in Patients with Gastric Cancer Undergoing Surgery. *Diagnostics* 2022;12:593. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030593>.

[26] Ghidini M, Donida BM, Totaro L, Ratti M, Pizzo C, Benzoni I, et al. Prognostic factors associated with survival in a large cohort of gastric cancer patients resected over a decade at a single Italian center: the Cremona experience. *Clin Transl Oncol* 2020;22:1004–12. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02220-w>.

[27] Graziosi L, Marino E, Angelis VD, Rebonato A, Cavazzoni E, Donini A. Prognostic value of preoperative neutrophils to lymphocytes ratio in patients resected for gastric cancer. *American Journal of Surgery* 2015;209:333–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.06.014>.

[28] Lieto E, Galizia G, Auricchio A, Cardella F, Mabilia A, Basile N, et al. Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Lymphocyte to Monocyte Ratio are Prognostic Factors in Gastric Cancers Undergoing Surgery. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1764–74. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3515-x>.

[29] Zhang L, Wei Z, Xu A, Zang JH. Can the neutrophil-lymphocyte ratio and

platelet-lymphocyte ratio be beneficial in predicting lymph node metastasis and promising prognostic markers of gastric cancer patients? Tumor marker retrospective study. *International Journal of Surgery (London, England)* 2018;56:320–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.06.037>.

[30] Hsu JT, Wang CC, Le PH, Chen TH, Kuo CJ, Lin CJ, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratios predict gastric cancer surgical outcomes. *J Surg Res* 2016;202:284–90. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.01.005>.

[31] Du D, Han Z, Lian D, Amin B, Yan W, Zhang N. The value of preoperative lymphocytes-to-monocytes ratio in predicting lymph node metastasis in gastric cancer. *Transl Cancer Res* 2019;8:2053–8. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.09.17>.

[32] Szor DJ, Dias AR, Pereira MA, Ramos MFKP, Zilberstein B, Cecconello I, et al. Prognostic Role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Resected Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2018;73:e360. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e360>.

[33] Sun Z, Xu Y, Li DM, Wang ZN, Zhu GL, Huang BJ, et al. Log odds of positive lymph nodes: a novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer* 2010;116:2571–80. <https://doi.org/10.1002/cncr.24989>.

[34] Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. The Prognostic Superiority of Log Odds of Positive Lymph Nodes in Stage III Colon Cancer. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1790–6. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0651-3>.

[35] Leo AD, Zanoni A. Siewert III adenocarcinoma: treatment update. *Updat Surg* 2017;69:319–25. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0429-9>.

[36] Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. *Biometrical J* 2005;47:458–72. <https://doi.org/10.1002/bimj.200410135>.

- [37] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04046-0).
- [38] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005;7:211–7. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.02.013>.
- [39] Mano Y, Shirabe K, Yamashita Y, Harimoto N, Tsujita E, Takeishi K, et al. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Predictor of Survival After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2013;258:301–5. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318297ad6b>.
- [40] Zhang X, Kato M, Zhang W, Feng L. Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Plos One* 2014;9:e111906-7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111906>.
- [41] Pan Y-C, Jia Z-F, Cao D-H, Wu Y-H, Jiang J, Wen S-M, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients. *Medicine* 2018;97:e13896. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013896>.
- [42] Ma J, Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery (London, England)* 2018;50:67–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.01.002>.
- [43] Lin J-P, Lin J-X, Cao L-L, Zheng C-H, Li P, Xie J-W, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio as a strong predictor of survival and recurrence for gastric cancer after radical-intent surgery. *Oncotarget* 2017;8:79234–47. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17058>.
- [44] Zhu G-S, Tian S-B, Wang H, Ma M-G, Liu Y, Du H-S, et al. Preoperative

Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio Cannot Predict Lymph Node Metastasis and Prognosis in Patients with Early Gastric Cancer: a Single Institution Investigation in China. *Current Medical Science* 2018;38:78–84. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1849-6>.

[45] Jiang N, Deng J-Y, Liu Y, Ke B, Liu H-G, Liang H. The role of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in patients after radical resection for gastric cancer. *Biomarkers* 2014;19:444–51. <https://doi.org/10.3109/1354750x.2014.926567>.

[46] Radulescu D, Baleanu VD, Padureanu V, Radulescu PM, Bordu S, Patrascu S, et al. Neutrophil/Lymphocyte Ratio as Predictor of Anastomotic Leak after Gastric Cancer Surgery. *Diagnostics* 2020;10:799. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100799>.

[47] Liu F, Huang C, Xu Z, Su X, Zhao G, Ye J, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic vs Open Total Gastrectomy for Clinical Stage I Gastric Cancer. *Jama Oncol* 2020;6:1590–7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3152>.

[48] The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

[49] R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).

[50] Thiele, C. (2019). cutpointr: Determine and Evaluate Optimal Cutpoints in Binary Classification Tasks. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=cutpointr>.

[51] Friesen, L., Kroc, E., Zumbo, B. D. (2019). Psychometrics & Post-Data Analysis: Test ROC. [jamovi module]. Retrieved from <https://github.com/lucasjfriesen/jamoviPsychoPDA>.

[52] Fox, J., & Weisberg, S. (2020). car: Companion to Applied Regression. [R package]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=car>.