

ONCOCASE

Supplemento di Onco048 n.05/2025

L'IMPATTO DELL'IMMUNOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE GASTRICO IN STADIO AVANZATO

Assunta Sgambato

Oncologia Medica, AORN SG Moscati, Avellino





ONCO048
The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n. 05/2025
DOI: 10.48218/ONCO625

Editore

MENTHALIA®

Piazzale V. Tecchio, 49 - 80125 Napoli
www.menthalia.it • info@menthalia.it
P.IVA 06980851213

L'IMPATTO DELL'IMMUNOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE GASTRICO IN STADIO AVANZATO

Assunta Sgambato

Oncologia Medica, AORN SG Moscati, Avellino

INTRODUZIONE

Il tumore gastrico rappresenta il quinto tumore maligno più comune al mondo e una delle principali cause di morte per cancro^{1,2}. Nonostante l'elevata incidenza di tale neoplasia, nella maggior parte dei pazienti la diagnosi purtroppo avviene quando la malattia è ormai in stadio avanzato con prognosi infausta.

La chemioterapia rappresenta lo standard di cura di prima linea nei pazienti con tumore gastrico o della giunzione gastroesofagea (GEJ) metastatico senza espressione di HER2. Tuttavia, la sola chemioterapia, sebbene sia stata un'opzione importante di trattamento per questi pazienti, è associata ad un beneficio di sopravvivenza marginale, spesso inferiore a un anno dall'inizio del trattamento³.

I progressi emergenti nella ricerca clinica hanno recentemente interrotto questa tendenza. Il panorama del trattamento del cancro gastrico, infatti, si è evoluto in modo significativo negli ultimi anni, con l'introduzione dell'immunoterapia e delle terapie mirate.

In questo scenario, gli inibitori dei checkpoint immunitari (in monoterapia o in combinazione con altri trattamenti) hanno mostrato effetti antitumorali su un ampio spettro di tumori solidi, inclusi i tumori gastrointestinali.

Il caso clinico di seguito presentato è un esempio del significativo beneficio derivante dall'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia nel trattamento del tumore gastrico in stadio avanzato.

ANAMNESI E ITER DIAGNOSTICO

Paziente di 76 anni, anamnesi patologica remota positiva per dislipidemia e pregresso intervento chirurgico di stabilizzazione vertebrale L3-L4-L5; nel febbraio 2023, in seguito a dimagrimento e anemizzazione, la paziente effettuava approfondimento diagnostico con esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con riscontro all'antro gastrico di "estesa eteroplasia che interessa tutto l'antro infiltrando il piloro; lesione ulcerativa con mucosa mammellonata facilmente sanguinante, piloro infiltrato dalla neoplasia pervio". L'esame istologico delle biopsie gastriche depondeva per: "focali aree neoplastiche con i caratteri dell'ade-

nocarcinoma infiltrante poco differenziato (HER2: 0; PDL1 CPS: 80%, MSS)". Pertanto, la paziente praticava completamento di stadiazione di malattia mediante TC total body con e senza mdc nel marzo 2023, con conferma di "grossolano ispessimento antro-pilorico con multiple linfadenopatie perigastriche, retrocavità epiloon, ligamento gastro-colico (max 15-18 mm), ulteriori linfadenopatie in sede retrocavale, intercavoparaortica, lomboaortica di sinistra (max 22-30 mm)". Alla scintigrafia ossea si riscontrava "marcata disomogeneità nella distribuzione del tracciante al rachide, particolarmente evidente al tratto dorsale e lombare con iperaccumuli a livello di D4-D5 e marcata disomogeneità al tratto lombare e sacrale in paziente con anamnestico di pregressa stabilizzazione vertebrale" con assenza di secondarismi al successivo dettaglio TC rachide. A tali dati strumentali si associava un rialzo del valore dei marcatori tumorali (CEA: 13; CA19.9: 92).

ITER TERAPEUTICO

Il caso clinico è stato quindi discusso in ambito multidisciplinare con indicazione a terapia medica oncologica di prima linea.

Alla luce dei recenti risultati dello studio di fase III randomizzato CheckMate 649⁴, la scelta terapeutica è ricaduta sul trattamento chemio-immunoterapico di prima linea a base di fluoropirimidina e platino in associazione a nivolumab.

Pertanto, previa esecuzione di esami propedeutici inclusa l'analisi molecolare del gene DPYD (dose di fluoropirimidine consigliata: 50-75%), dal marzo 2023 la nostra paziente ha intrapreso trattamento chemio-immunoterapico di prima linea secondo regime FOLFOX + nivolumab. Dopo due somministrazioni la paziente riferiva beneficio clinico confermato dal miglioramento dei valori dell'emoglobina e dalla risposta biumorale (CEA: 1,4; CA19.9: 25). Purtroppo, a causa di insorgenza di reazione allergica al chemioterapico oxaliplatino al terzo ciclo di trattamento, la paziente dal maggio 2023 proseguiva trattamento chemio-immunoterapico di mantenimento con fluoropirimidine e nivolumab per tre ulteriori somministrazioni con globale risposta parziale di malattia eccetto segnalati micronoduli nel connettivo periviscerale alla TC total body con e senza mdc.

In considerazione del beneficio clinico, nel luglio 2023 la decisione clinica è stata di proseguire il trattamento con stretto monitoraggio biumorale e radiologico. Il trattamento oncologico è stato ben tollerato, non sono state necessarie riduzioni dose né rinvii di somministrazioni. La paziente ha pertanto proseguito il trattamento chemio-immunoterapico di mantenimento fino a 12 somministrazioni complessive con conferma della risposta parziale alla rivalutazione strumentale TC total body con e senza mdc (ottobre 2023) ove si evinceva riduzione dell'ispessimento neoplastico dell'antro gastrico, riduzione delle linfadenopatie perigastriche, retrocavità epiloon e lungo legamento gastrocolico (max 6 mm), riduzione delle linfadenopatie in retrocavale superiore, intercavoparaortiche e lomboaortica sinistra (max 6 mm), riduzione inoltre della nodulazione cardiofrenica destra (6 mm). A tal punto, in accordo con la paziente, tenuto conto anche della sua età e della durata di trattamento già effettuato, nel novembre 2023 veniva sospeso il trattamento chemioterapi-

co e si proseguiva con la sola immunoterapia di mantenimento con nivolumab, riportando un'ottima aderenza al trattamento e astenia grado 1 come unico evento avverso.

Nel gennaio 2024 la paziente, in seguito all'insorgenza di episodi di vomito, effettuava nuova rivalutazione strumentale che documentava persistenza della risposta parziale di malattia. Tuttavia, all'EGDS vi era riscontro di stenosi neoplastica non valicabile subito distalmente al piloro.

Dopo discussione del caso clinico in ambito multidisciplinare, la paziente veniva sottoposta ad intervento chirurgico di gastrectomia subtotala con linfadenectomia locoregionale e confezionamento di gastro-digiunostomia. All'esame istologico si documentava il riscontro di "alcuni focolai di adenocarcinoma gastrico, G2, stadio patologico ypT3ypN0, grado di regressione tumorale (TRG) 2, risposta parziale".

Dopo discussione in ambito multidisciplinare nel febbraio 2024, è stata posta indicazione a prosieguo del trattamento immunoterapico di mantenimento con nivolumab.

La successiva rivalutazione del luglio 2024, riportava risposta completa strumentale con normalizzazione dei marcatori tumorali. Pertanto, è stato proseguito il trattamento immunoterapico in assenza di eventi avversi, eccetto astenia grado 1.

Attualmente la paziente, dopo quasi due anni dall'inizio dei trattamenti oncologici, prosegue il trattamento immunoterapico di mantenimento con persistenza di risposta di malattia all'ultima rivalutazione strumentale, al momento disponibile, del gennaio 2025. La paziente ha riportato una buona tolleranza all'immunoterapia in assenza di eventi avversi che abbiano impattato significativamente sulla sua qualità di vita.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Fino a qualche anno fa, un'aspettativa di vita superiore all'anno rappresentava solo un'utopia per i pazienti affetti da carcinoma gastrico in stadio avanzato. L'aggiunta dell'immunoterapia al trattamento chemioterapico non solo ha apportato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza, ma tale guadagno non è stato gravato da un sensibile peggioramento della condizione di salute e della qualità di vita legato alla tossicità del trattamento. Questo rappresenta un aspetto non marginale nella scelta di un trattamento oncologico: l'impatto sulla qualità di vita dei pazienti, oltre alla sua efficacia, determina infatti la validità di un trattamento antitumorale.

Nivolumab è il primo tra gli inibitori dei checkpoint immunitari ad apportare un importante passo avanti nel trattamento medico della malattia gastrica HER2 negativa. Il trial CheckMate 649 ha definito la combinazione di nivolumab e chemioterapia come standard terapeutico di prima linea per pazienti con adenocarcinoma gastrico o giunzionale, offrendo un marcato beneficio in sopravvivenza, particolarmente spiccato in presenza di tumori con espressione di PD-L1 CPS $\geq 5^4$. Tale studio di fase III valutava infatti la combinazione nivolumab (360/240 mg in relazione alla scheda di somministrazione) più chemioterapia (secondo regime XELOX o FOLFOX) o nivolumab + ipilimumab, paragonandola alla sola chemioterapia nei pazienti con tumore gastrico avanzato, HER2 negativo, tumore GEJ o

adenocarcinoma esofageo, non precedentemente trattato. Ad un follow-up di 3 anni, ad oggi il più lungo a disposizione nel setting dell'immunoterapia, l'aggiunta del nivolumab alla chemioterapia standard ha continuato a dimostrare un miglioramento clinicamente significativo della sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS), con separazione sostenuta delle curve di Kaplan-Meier, tassi di OS più elevati, beneficio in sopravvivenza libera da malattia (PFS) e risposte più durature nei pazienti i cui tumori esprimevano PD-L1 CPS ≥ 5 e nella popolazione generale. Nella coorte di pazienti con espressione PD-L1 CPS ≥ 5 , la OS mediana è stata di 14,4 vs 11,1 mesi (HR 0,70), con un guadagno assoluto del 11% nella chance di vita a 3 anni (21% vs 10%). Risultati analoghi per la PFS, con un guadagno in PFS mediana di circa 2 mesi nella popolazione PDL1 CPS ≥ 5 (8,3 mesi vs 6,1 mesi; HR 0,70). Nonostante una incidenza di eventi avversi (TRAE) di grado 3-4 e di eventi che hanno portato all'interruzione del trattamento più elevata nel braccio di combinazione (60% TRAE G3-4; 42% discontinuazione per TRAE) rispetto alla chemioterapia (45% TRAE G3-4; 26% discontinuazione per TRAE), TRAE di grado 3-4 con potenziale eziologia immunologica si sono verificati in $\leq 5\%$ dei pazienti e il profilo di sicurezza complessivo è stato accettabile⁵. L'avvento dei nuovi target molecolari contribuirà ad arricchire e a complicare (in senso positivo) lo scenario terapeutico del carcinoma gastrico avanzato. La prossima sfida sarà stabilire la più appropriata sequenza terapeutica nel trattamento di una patologia fino a poco tempo fa orfana di terapie innovative.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74: 229-63.
2. Sung H, 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 (3): 209-49.
3. Wagner AD, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD004064.
4. 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 randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398: 27-40.
5. Janjigian YY. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 2024; 42: 2012-20.

