

PROLUNGATA RISPOSTA DI MALATTIA IN PAZIENTE AFFETTO DA UN ADENOCARCINOMA GASTRICO METASTATICO SOTTOPOSTO A TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA CON FOLFOX E NIVOLUMAB

Vincenzo Ricci

Dipartimento di Oncologia, UOC di Oncologia Medica, AORN San Pio, Benevento





ONCO048
The Italian Journal of New Oncology

Supplemento di Onco048 n. 03/2025
DOI: 10.48218/ONCO425

Editore

MENTHALIA®

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

PROLUNGATA RISPOSTA DI MALATTIA IN PAZIENTE AFFETTO DA UN ADENOCARCINOMA GASTRICO METASTATICO SOTTOPOSTO A TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA CON FOLFOX E NIVOLUMAB

Vincenzo Ricci

Dipartimento di Oncologia, UOC di Oncologia Medica, AORN San Pio, Benevento

INTRODUZIONE

Il carcinoma gastrico e della giunzione gastro-esofagea rappresenta a livello mondiale il quinto tumore più comune e la quinta causa di morte per cancro¹.

La sua incidenza varia a seconda dell'area geografica con una maggiore incidenza nell'Asia orientale². Nel carcinoma gastrico non resecabile, ricorrente o metastatico HER2 negativo, la chemioterapia sistemica rappresenta il trattamento principale, con una sopravvivenza globale mediana di circa 1 anno³. Ad oggi la prima linea standard di trattamento della malattia HER2 negativa con PD-L1 *Combined Positive Score* (CPS) ≥ 5 è rappresentata da chemioterapia (doppietta con platino e fluoropirimidina) con aggiunta di nivolumab, che ha determinato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) e sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) rispetto alla sola chemioterapia⁴.

PRESENTAZIONE DEL CASO CLINICO

Riportiamo di seguito il caso clinico di un uomo caucasico di 71 anni affetto da un adenocarcinoma del corpo gastrico esordito con la comparsa di metastasi peritoneali, linfonodali addominali ed epatiche.

ITER DIAGNOSTICO

Alla diagnosi, nel mese di agosto 2022, il paziente giungeva alla nostra attenzione dopo un ricovero effettuato presso il reparto di chirurgia generale, in seguito a un calo ponderale

di circa 10 kg negli ultimi 3 mesi (passando da 55 a 45 kg), dove eseguiva pertanto una esofagogastroduodenoscopia con biopsia, una Tomografia Computerizzata (TC) torace-addome con mezzo di contrasto (mdc), che conducevano alla diagnosi di adenocarcinoma del corpo gastrico con localizzazioni secondarie peritoneali, linfonodali addominali ed epatiche. Il marcatore tumorale CEA risultava espresso.

ITER TERAPEUTICO

Il campione bioptico veniva sottoposto ad analisi di immunistochimica (IHC) per la determinazione dello status di HER2, ricerca dell'instabilità dei microsatelliti (MSI) e la determinazione del PD-L1 CPS.

Tali analisi non evidenziavano over-espressione di HER2, assenza di instabilità dei microsatelliti (MSS) e una positività del recettore PD-L1 CPS pari a 7,4 (valutazione effettuata su campione adeguato con clone SP 263).

Alla luce della presentazione clinica, dello stadio di malattia e delle analisi di IHC, veniva avviata una prima linea di trattamento secondo schema FOLFOX + nivolumab a dosi standard ogni 2 settimane. Il paziente eseguiva 6 cicli da settembre a dicembre 2022, ben tollerati eccetto una tossicità ematologica (piastrinopenia G2 secondo il *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0*).

La ristadiazione dopo i primi 2 mesi di trattamento mostrava una risposta parziale di malattia, secondo i criteri RECIST versione 1.1, sulle lesioni secondarie epatiche e linfonodali addominali con riduzione dell'ispessimento delle pareti gastriche (**Figure 1a, 1b e Figure 2a, 2b**).

Figura 1a e 1b. TC basale: Agosto 2022

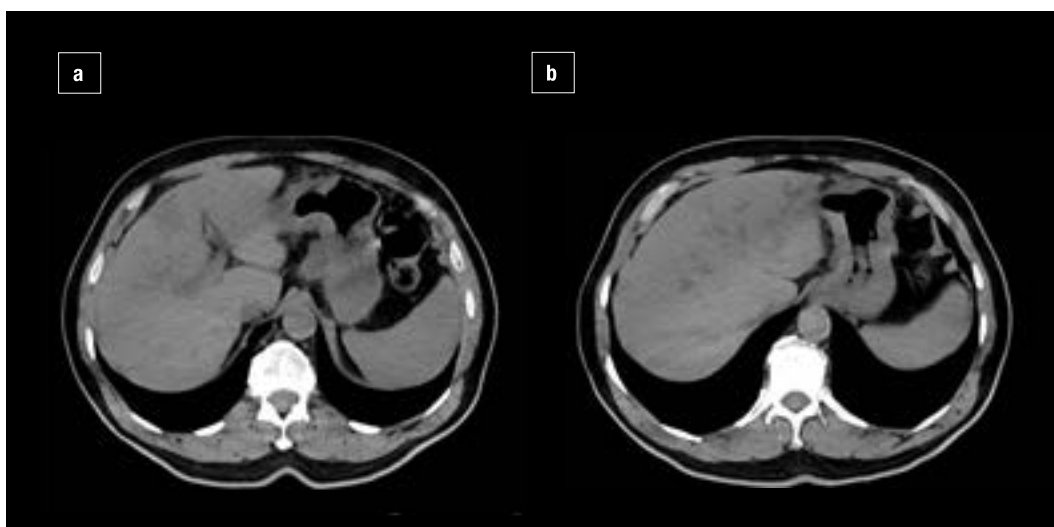
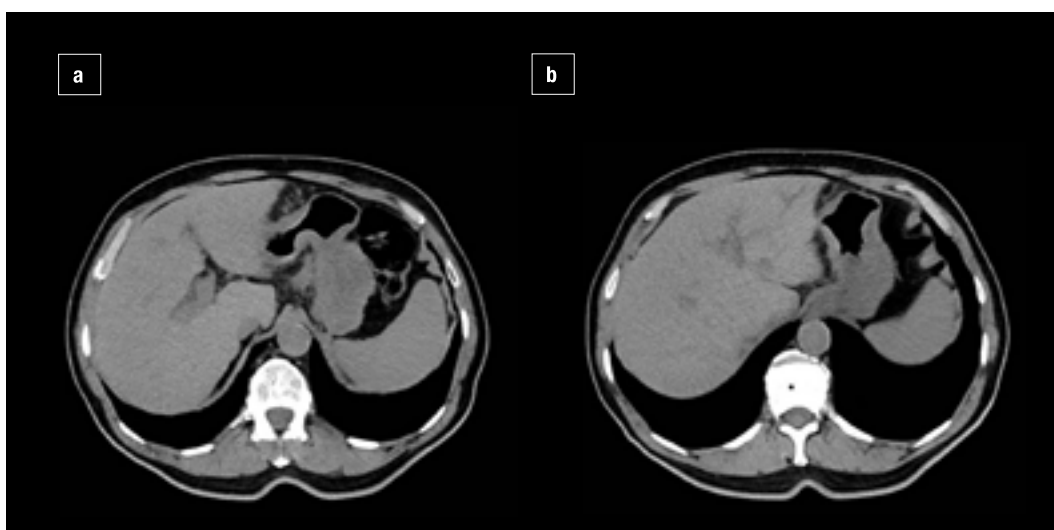


Figura 2a e 2b. TC dopo i primi 6 cicli: Dicembre 2022

Dopo 8 cicli di FOLFOX il trattamento è stato depotenziato a De Gramont-nivolumab ogni 2 settimane e a causa di una piastrinopenia di grado 3, da marzo '23 il paziente ha proseguito la terapia di mantenimento con il solo nivolumab ogni 2 settimane.

Tuttavia il trattamento immunoterapico di mantenimento veniva interrotto per una tossicità epatica con esclusivo incremento della bilirubinemia (di grado 3 secondo NCCN).

Veniva pertanto eseguito un controllo ecografico e impostata un'adeguata terapia corticosteroidica, ottenendo una graduale e progressiva normalizzazione dei livelli di bilirubinemia. Alla rivalutazione TC del mese di aprile si confermava la risposta parziale al trattamento e pertanto a partire dal mese successivo il paziente veniva sottoposto a una chemioterapia orale di mantenimento con la capecitabina, proseguita fino al novembre '23, dove veniva eseguita una nuova ristadiazione di malattia con TC e in aggiunta un'indagine metabolica con PET fdg. Il marcatore tumorale CEA era rientrato nei limiti.

Dopo un'accurata discussione in sede multidisciplinare, il paziente nel mese di gennaio veniva sottoposto a intervento di gastrectomia subtotale + linfadenectomia + gastrodigiunostomia secondo Roux robotica + biopsia epatica. L'esame istologico confermava la presenza di un adenocarcinoma infiltrante intestinale secondo Lauren in stadio pT4aN3b(18/41) G2 R0 M0, con omento e fegato indenni da neoplasia.

A marzo '24 il paziente riprendeva la terapia orale con la capecitabina fino al mese di ottobre '24, dove in seguito a una nuova rivalutazione PET-TC, veniva riscontrato un iperaccumulo linfonodale focale (SUV max pari a 7,8) in regione celiaca. Il paziente ha cominciato ad avere sintomi di malattia con dolore addominale.

Veniva pertanto nuovamente discusso il caso in sede multidisciplinare e, nel novembre '24, il paziente è stato sottoposto ad un trattamento radioterapico stereotassico sulla sede linfonodale captante alla PET.

Il paziente ha tollerato bene il trattamento loco-regionale, ottenendo una risposta clinica

con riduzione della sintomatologia algica addominale.

Residuava purtroppo una piastrinopenia (di grado 2 secondo NCCN) che non ha consentito la ripresa di una chemioterapia.

Dal dicembre'24 pertanto è stata ripresa l'immunoterapia con nivolumab ogni 2 settimane in monoterapia, con una buona tollerabilità in assenza di nuove tossicità.

Il paziente attualmente prosegue la terapia di mantenimento in discrete condizioni generali in attesa della prossima rivalutazione strumentale.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Ci sono alcuni spunti di riflessione che emergono dalla lettura di questo caso clinico. Nel nostro caso, nonostante il PD-L1 CPS fosse solamente 7,4, il paziente ha avuto un consistente beneficio dalla terapia sistemica con FOLFOX-nivolumab, ottenendo un buon controllo e una prolungata risposta di malattia.

Il farmaco nivolumab ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità. Il riscontro di una tossicità epatica di grado G3 (con incremento della bilirubinemia) ha causato la sospensione del trattamento con una graduale normalizzazione dei valori di bilirubinemia in seguito ad un'appropriate terapia corticosteroidica. La successiva ripresa dell'immunoterapia di mantenimento dopo il trattamento radioterapico è stata ben tollerata dal paziente in assenza di nuove tossicità.

Appare fondamentale l'approccio multidisciplinare così come dimostrato nel nostro caso clinico dal ruolo della chirurgia e della radioterapia. A tal proposito resta controverso il ruolo di un'eventuale chirurgia nella malattia gastrica metastatica all'esordio, dopo aver ottenuto un adeguato controllo sistemico, una regressione delle lesioni secondarie e con il tumore primitivo ancora in sede. Ad oggi non esistono raccomandazioni né linee guida in tal senso e diventa quindi necessaria la gestione in un team multidisciplinare.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 26 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May-Jun; 74 (3): 229-63.
2. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine.* maggio 2022; 47: 101404.
3. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, curatore. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 29 agosto 2017; 2017 (8).
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. *The Lancet.* luglio 2021; 398 (10294): 27-40.

