

Terapia biologica per il carcinoma gastrico

Trastuzumab, un anticorpo monoclonare già utilizzato con successo nel ca della mammella, ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza nei pazienti con carcinoma gastrico HER2 positivo

Con 13mila nuovi casi ogni anno e circa 10mila decessi, il tumore dello stomaco costituisce per frequenza la quarta neoplasia maligna registrata in Italia dopo il carcinoma polmonare, il carcinoma mammario e il carcinoma del colon-retto.

Anche per il carcinoma gastrico un riconoscimento tempestivo può incidere in modo significativo sulla prognosi, anche se purtroppo la diagnosi precoce è difficoltosa poiché i sintomi sono generici e spesso compaiono quando la malattia è già in fase avanzata. È comunque importante conoscere i segnali che potrebbero essere le "spie" del tumore gastrico o almeno di una predisposizione alla malattia:

- difficoltà digestive o dolore localizzato nella parte alta dello stomaco nel periodo post-prandiale (nella gran parte dei casi questi disturbi derivano da altre patologie, ma talvolta possono essere il primo segnale di un cancro gastrico);
- storia clinica di ulcera gastrica;
- gastrite atrofica.

Se si riscontrano uno o più di questi sintomi è importante approfondire il singolo caso con una esofago-gastro-duodenoscopia con biopsia.

Le terapie

Il trattamento del carcinoma gastrico dipende da vari fattori tra cui le dimensioni, la localizzazione e l'estensione del tumore, lo stadio della malattia, l'età del paziente e le condizioni generali di salute.

Le attuali opzioni terapeutiche comprendono la chirurgia, la chemioterapia, la radioterapia (scarsamente utilizzata per questo tipo di cancro) e le cure palliative/terapie di supporto (in particolare nutrizionali). La chirurgia è l'unica terapia ad intento curativo nel carcinoma gastrico, possibile solo

negli stadi iniziali di malattia.

Negli stadi avanzati la chemioterapia che preveda l'utilizzo combinato di più agenti è quasi sempre l'unica opzione terapeutica, con una sopravvivenza media limitata a circa 10-11 mesi. L'individuazione di bersagli cellulari potrà permettere di avere terapie sempre più attive.

Il recettore per il fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2) è una proteina situata sulla superficie della cellula; quando è presente in quantità superiori alla norma (iperespressione di HER2), scatena in modo aggressivo la proliferazione anomala del tumore e il rapido sviluppo di metastasi. Il 20% circa dei tumori gastrici sovraesprime HER2 (carcinoma gastrico HER2 positivo).

Trastuzumab è la prima terapia biologica mirata approvata dall'EMA in combinazione con la chemioterapia nel tumore gastrico metastatico HER2 positivo. Trastuzumab rappresenta già la terapia di riferimento nel carcinoma mammario HER2 positivo e fino ad oggi oltre 600mila donne hanno già beneficiato di questo trattamento. Si prevede che questa molecola possa rivoluzionare in modo analogo il trattamento del carcinoma gastrico avanzato grazie ai benefici sulla sopravvivenza.

Trastuzumab attacca e distrugge in modo specifico le cellule tumorali sovraesprimenti HER2, tramite il blocco di HER2 e l'attivazione del sistema immunitario.

L'approvazione dell'EMA è basata sui risultati dello studio internazionale ToGA (Abs 2009 ASCO Annual Meeting; *Oncology* 2010; 78: 26-33), che ha arruolato 594 soggetti con ca metastatico HER2 positivo. L'end point primario dello studio era dimostrare la superiorità in termini di sopravvivenza complessiva dell'aggiunta di trastuzumab alla chemioterapia standard.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere fluoropirimidina e cisplatino ogni 3 settimane/per 6 cicli o trastuzumab 6mg/kg ogni 3 settimane fino alla progressione, in associazione con fluoropirimidina e cisplatino per 6 cicli. I risultati hanno evidenziato un prolungamento della sopravvivenza con l'utilizzo di trastuzumab: in particolare nei pazienti con alti livelli di HER2 è stata di 16 mesi rispetto agli 11.8 osservati nei pazienti trattati con la sola chemioterapia.

Altri farmaci biologici "intelligenti", risultati promettenti in studi iniziali, sono in corso di valutazione in ampi studi clinici.

Test per HER2

Il test per HER2 al momento della diagnosi di malattia metastatica può permettere la selezione dei pazienti che potrebbero essere sottoposti a trattamento con trastuzumab.

I metodi validati e i punteggi impiegati per accertare lo stato HER2 nel carcinoma mammario sono ormai consolidati; le stesse metodiche, con alcune varianti, possono essere utilizzate anche per il ca gastrico. Due sono le metodiche utilizzate:

- immunocistochimica (IHC), per misurare la quantità della proteina HER2 presente nel campione tumorale;
- metodi di ibridazione in situ (FISH, CISH, SISH), per misurare la quantità del gene HER2 nelle cellule tumorali.

L'IHC deve essere impiegata come test di screening. I casi con alti livelli di espressione di HER2 (IHC 3+) sono idonei al trattamento con trastuzumab. I casi con iperespressione di HER2 minore devono essere sottoposti ad un secondo test tramite ISH (anche in questo caso la positività rende idonei alla terapia).