

Esperienza preliminare di chemioterapia perioperatoria nel cancro gastrico localmente avanzato

L. GRAZIOSI, W. BUGIANTELLA, M. GUNNELLINI¹, N. ABU QWEIDER, E. CAVAZZONI, A. DONINI

RIASSUNTO: Esperienza preliminare di chemioterapia perioperatoria nel cancro gastrico localmente avanzato.

L. GRAZIOSI, W. BUGIANTELLA, M. GUNNELLINI, N. ABU QWEIDER, E. CAVAZZONI, A. DONINI

Obiettivo. Il cancro gastrico (gastric cancer, GC) è una neoplasia dalla prognosi infausta ed è spesso diagnosticato in stadio avanzato. La chemioterapia neoadiuvante (neoadjuvant chemotherapy, NAC) si propone di aumentare la possibilità di ottenere una resezione chirurgica completa e di incrementare la sopravvivenza globale (overall survival, OS).

Pazienti e metodi. Dal novembre 2006, sei pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico, diagnosticato e studiato mediante endoscopia, ecoendoscopia e ¹⁸FDG-PET-TC total body, sono stati arruolati nel protocollo di chemioterapia perioperatoria, secondo i seguenti criteri di inclusione: cT2N+M0 o cT3-4NxM0, età <75 anni, Karnofsky Performance Status >60%, assenza di insufficienza epatica, renale e midollare. I pazienti vengono sottoposti a tre cicli di chemioterapia preoperatoria e post-operatoria con Epirubicina, Cisplatino e 5-Fluorouracile (ECF), come proposto dal MAGIC trial. A quindici giorni dalla fine della chemioterapia pre-operatoria il paziente viene sottoposto a ecoendoscopia e ¹⁸FDG-PET-TC total body per valutare la risposta al trattamento; successivamente viene indirizzato alla chirurgia. Trenta giorni dopo l'intervento chirurgico ha inizio la chemioterapia postoperatoria.

Risultati. Tutti i pazienti arruolati hanno completato la chemioterapia preoperatoria. Cinque pazienti sono stati sottoposti a gastrectomia subtotale D2, un paziente a gastrectomia totale D1. Non sono state osservate né morbidità né mortalità peri- e post-operatorie. Durante la chemioterapia postoperatoria due pazienti hanno sviluppato trombosi della vena succlavia destra ed un paziente insufficienza renale.

Conclusioni. Sebbene la chirurgia rimanga il trattamento principale per il GC, è evidente che un miglioramento della prognosi è coadiuvato da un trattamento multidisciplinare. Come dimostrato dal MAGIC Trial, la NAC ha una tossicità accettabile e può aumentare la OS, permettendo il down-staging della neoplasia primitiva e incrementandone quindi la reseccabilità.

SUMMARY: Preliminary experience in treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma with peri-operative chemotherapy.

L. GRAZIOSI, W. BUGIANTELLA, M. GUNNELLINI, N. ABU QWEIDER, E. CAVAZZONI, A. DONINI

Aim. Gastric Cancer (GC) is a poor prognosis neoplasm and it is often diagnosed at advanced stage. Neoadjuvant Chemotherapy (NAC) may increase the possibility of complete surgical resection and improve Overall Survival (OS).

Patients and methods. Since November 2006, six patients with gastric adenocarcinoma, diagnosed by endoscopy, endoscopic ultrasonography and total body ¹⁸FDG-PET-CT, were enrolled in a program of peri-operative chemotherapy, according to the following inclusion criteria: cT2N+M0 or cT3-4NxM0, age <75 years, Karnofsky Performance Status >60%, absence of hepatic, renal and bone marrow failures. The patients undergo three cycles of pre-operative and post-operative chemotherapy based on Epirubicine, Cisplatin, and 5-Fluorouracil (ECF) as MAGIC Trial proposed. Fifteen days after the end of pre-operative chemotherapy the patient undergoes endoscopic ultrasonography and total body ¹⁸FDG-PET-CT to evaluate the tumor response to treatment, and then he is addressed to surgery. Thirty days after surgery he starts the post-operative chemotherapy.

Results. All patients completed the pre-operative chemotherapy. Five patients underwent D2 subtotal gastrectomy and only one patient D1 total gastrectomy. No peri- and post-operative mortality and morbidity were observed. One month after surgery all patients started chemotherapy. During post-operative chemotherapy two patients developed subclavian vein thrombosis, one patient developed renal failure.

Conclusions. Although surgical resection remains the key component in the treatment of GC, it is clear that improved outcome will depend on a multidisciplinary treatment. NAC is associated with appreciable toxicity and it may improve the OS, allowing the downstaging of the primary tumor and increasing its resectability, as shown by MAGIC trial.

KEY WORDS: Cancro gastrico - Chemioterapia perioperatoria - Chemioterapia neoadiuvante - ECF - MAGIC trial.
Gastric cancer - Perioperative chemotherapy - Neoadjuvant chemotherapy - ECF - MAGIC Trial.



Introduzione

Il carcinoma gastrico è la quinta forma più comune di cancro in Europa, dopo quelli polmonare, prostatico

co, coloretale e vescicale nell'uomo e dopo quelli mammario, coloretale, polmonare e uterino nella donna, rappresentando ogni anno l'8-9% di tutti i nuovi casi ed il 9-10% di tutte le morti per neoplasia maligna (1).

L'elevata capacità delle cellule neoplastiche di diffondere lungo la via linfo-ematogena e trans-mesoteliale, unita alla diagnosi spesso tardiva, fanno sì che la prognosi risulti spesso infausta. Solo il 20% dei pazienti si presenta con malattia reseccabile e chirurgicamente guaribile. Il 65% dei carcinomi gastrici è infatti alla diagnosi in stadio localmente avanzato (T3-T4), con metastasi linfonodali nell'85% dei casi. Le recidive nei pazienti operati con intento curativo raggiungono il 40-65%. Per i pazienti affetti da cancro gastrico localmente avanzato, sottoposti a chirurgia radicale, la sopravvivenza media è di 24 mesi (20-30% a 5 anni), mentre per quelli sottoposti a chirurgia palliativa non supera i 9 mesi (2). La chirurgia radicale rimane comunque la principale opzione terapeutica per i pazienti affetti da cancro gastrico e scarso beneficio in termini di sopravvivenza viene aggiunto dalla chemioterapia adiuvante, come dimostrato in una recente meta-analisi (3-6).

La chemioterapia neoadiuvante si sta affacciando sullo scenario terapeutico con lo scopo di ridurre le dimensioni (*down-sizing*) e lo stadio (*down-staging*) della neoplasia primitiva, aumentando il tasso di reseccabilità e radicalità chirurgica (R0), e quindi potenzialmente prolungando la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) e la sopravvivenza globale (OS).

Seppur il MAGIC trial britannico (7) e il trial francese FNCLCC 94012-9703 (ASCO 2006) abbiano dimostrato risultati interessanti e promettenti in tal senso, non esiste ancora una chiara evidenza scientifica in termini di beneficio della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti affetti da cancro gastrico localmente avanzato (T2N+M0; T3/4N0/+M0) (8).

Pazienti e metodi

Dal novembre 2006 la Chirurgia Generale e d'Urgenza dell'Università degli Studi di Perugia ha iniziato a trattare i pazienti con cancro gastrico localmente avanzato, accuratamente selezionati, con chemioterapia perioperatoria, come proposto da Cunningham et al. nel MAGIC trial (7).

I sei pazienti arruolati presentavano tutti diagnosi istopatologica di adenocarcinoma gastrico, cinque a livello del corpo-antro e uno a livello della giunzione esofago-gastrica (tipo II secondo Siewert). In essi la neoplasia era localmente avanzata (cT2N+M0; cT3/4N0/+M0), diagnosticata mediante esofagogastroduodenoscopia (EGDS) con biopsia, eco-endoscopia superiore (EUS) e ¹⁸FDG-PET-TC total body. Nel protocollo sono inclusi solo pazienti con un'età inferiore ai 75 anni, con un Karnofsky Performance Status >60% ed in grado di tollerare il piano terapeutico, chirurgico e chemioterapico programmato, in assenza di patologie cardiache, respiratorie e renali di rilevante significato clinico. Prima di iniziare il trattamento chemioterapico neoadiuvante (NeoAdjuvant Chemotherapy, NAC) vengono quindi valutate le funzionalità renale, epatica, midollare e cardiaca attraverso le seguenti

indagini clinico-strumentali: esami ematobiochimici completi, con valutazione del profilo nutrizionale e dosaggio dei markers neoplastici (CEA; CA 72.4; CA 19.9; α -fetoproteina) e virali, dosaggio della clearance della creatinina ed ecocardiogramma. I parametri di laboratorio devono rispettare i seguenti valori: creatinina <1,5 mg/dL; clearance della creatinina >50 ml/L; bilirubina <2 mg/dL; globuli bianchi >3500/mm³; piastrine >140.000/mm³.

Il paziente arruolato nel protocollo viene sottoposto a posizionamento di *port-a-cath* in vena succlavia destra e successivamente a chemioterapia preoperatoria mediante ECF (Epirubicina 50 mg/m² al giorno 1; Cisplatino 60 mg/m² al giorno 1; 5-Fluorouracile 200 mg/m²/die dal 1° al 21° giorno) da ripetersi ogni 30 giorni per tre cicli. Alla fine di ogni ciclo vengono rivalutate le funzionalità renale, epatica, midollare e cardiaca, allo scopo di identificare eventuali tossicità iatrogene.

La risposta al trattamento preoperatorio viene valutata, prima dell'intervento chirurgico, mediante ristadiatura della neoplasia attraverso EUS e ¹⁸FDG-PET-TC total body (da eseguirsi dopo 15 giorni dall'interruzione del chemioterapico, allo scopo di evitare false negatività).

Il paziente è quindi sottoposto a chirurgia gastrica resettiva D2 con ricostruzione Y-en-Roux.

A 30 giorni dall'intervento chirurgico, in assenza di controindicazioni dovute a condizioni cliniche generali o a eventuali complicanze postoperatorie tardive, viene somministrato il primo dei 3 cicli di chemioterapia postoperatoria con ECF (Epirubicina 50 mg/m² al giorno 1; Cisplatino 60 mg/m² al giorno 1; 5-Fluorouracile 200 mg/m²/die dal 1° al 21° giorno) con valutazione, dopo ogni ciclo, delle funzionalità renale, epatica, midollare e cardiaca.

La risposta istopatologica dopo chemioterapia pre-operatoria viene valutata secondo il *Tumor Regression Grading* (TRG) proposto da Becker (9) che valuta la percentuale di tessuto neoplastico vitale presente nel letto tumorale.

Le caratteristiche cliniche e patologiche dei sei pazienti sono riportate nella Tabella 1.

Risultati

Dei sei pazienti arruolati nel protocollo, tutti hanno terminato i tre cicli di chemioterapia ECF preoperatoria senza sviluppare alcuna tossicità, mentre soltanto tre hanno completato i tre cicli postoperatori.

In quattro pazienti all'atto chirurgico è stata eseguita una resezione radicale R0 con linfectomia N2. Una dissezione D3 con estensione della linfectomia alla stazione 13 è stata eseguita in una paziente di 65 anni, in buone condizioni di salute, con neoplasia di tipo diffuso a livello del corpo in corrispondenza della piccola curva. In un paziente in condizioni cliniche scadenti e con segni clinici e radiologici di non responsività alla chemioterapia è stata eseguita una resezione gastrica D1.

Nessun paziente ha sviluppato complicanze postoperatorie e anche la mortalità postoperatoria è risultata nulla.

Tutti i pazienti hanno iniziato i tre cicli di ECF postoperatori. Tre di essi hanno completato la chemioterapia postoperatoria senza sviluppare alcun segno di tossicità, mentre gli altri hanno dovuto interromperla per il verificarsi di trombosi della vena succlavia destra in due casi e di insufficienza renale, verosimilmente da ci-

TABELLA 1 - CASISTICA PERSONALE.

Paziente Sesso	Età (anni)	Sede neoplasia	Istotipo (Lauren)	cTNM pre-NAC	cTNM post-NAC	pTNM	TRG di Becker
1 M	74	antro	intestinale	T3 N+ M0	T2b N+ M0	T3 N1 M1	3
2 M	65	giunzione esofago-gastrica	diffuso	T3 N+ M0	T2b N+ M0	T2b N1 M0	3
3 F	71	piccola curva	intestinale	T3 N+ M0	T2b N+ M0	T2a N0 M0	2
4 M	75	angulus	diffuso	T3 N0 M0	T2b N0 M0	T2a N0 M0	2
5 M	74	corpo	diffuso	T3 N+ M0	T3 N3 M0	T3 N3 M0	3
6 F	72	angulus	diffuso	T3 N+ M0	T2b N0 M0	T1 N0 M0	1

splattino, nel terzo (tutti e tre i pazienti non hanno eseguito il terzo ciclo di chemioterapia postoperatoria). Nessun paziente ha sviluppato tossicità midollare mentre il 75% ha presentato nausea ben controllata con farmaci antiemetici.

All'analisi anatomico-patologica il 50% dei pazienti ha presentato un TRG 3, il 33% un TRG 2 ed il 17% un TRG 1. Il sottotipo istologico diffuso secondo Lauren, nella nostra limitata casistica, ha dimostrato una maggiore responsività rispetto al sottotipo intestinale (Tab. 1).

Dopo un follow-up medio di 10 mesi cinque pazienti sono viventi e clinicamente liberi da malattia, mentre il paziente sottoposto a gastroresezione D1 è deceduto per progressione della malattia a 7 mesi dall'intervento chirurgico.

Discussione

Varie strategie di chemioterapia preoperatoria si sono susseguite dal 2000 con lo scopo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro gastrico localmente avanzato, cercando di controllare le micro-metastasi, di determinare un *down-staging* della neoplasia primitiva e di aumentare quindi la reseccabilità chirurgica curativa.

Newman et al. nel 2002 (10) hanno condotto uno studio prospettico di fase II arruolando 22 pazienti con neoplasia gastrica localmente avanzata e sottoponendoli a due cicli di chemioterapia neoadiuvante con irinotecano e cisplatino e successivamente a chirurgia gastrica resettiva D2. Gli Autori concludevano che lo schema chemioterapico non determinava aumento della mortalità né della morbilità postoperatorie, bensì solo un *down-staging* del tumore primitivo.

Altri tre studi prospettici di fase II sono stati condotti nel 2001 da Lowy (11) utilizzando vari schemi di chemioterapia neoadiuvante in pazienti con cancro gastrico localmente avanzato. Lowy, analizzando i risultati di questi tre studi, ha evidenziato che i pazienti "responders" mostravano una sopravvivenza globale a 5 anni dell'

83% contro quella del 31% dei "non responders". L'Autore ha concluso cautamente che, nonostante i brillanti risultati, il trattamento chemioterapico neoadiuvante potrebbe essere servito ad identificare il gruppo di pazienti con cancro gastrico a prognosi biologicamente favorevole e che quindi si sarebbe probabilmente giovato anche del solo approccio chirurgico.

Risultati meno incoraggianti sono giunti dal DUTCH trial di Hartgrink del 2004 (12) che ha confrontato la sopravvivenza globale di un gruppo di pazienti con cancro gastrico localmente avanzato e sottoposto a chemioterapia neoadiuvante con FAMTX (5-Fluorouracile, Adriamicina, Metotrexate) con quella di pazienti sottoposti a sola chirurgia. Il trial è stato interrotto dopo un follow-up medio di 83 mesi per gli scarsi benefici in termini di sopravvivenza apportati dalla chemioterapia neoadiuvante e per l'elevata tossicità sistemica.

Nel 2006 è stato pubblicato da parte di Cunningham il primo trial randomizzato di evidenza scientifica di primo livello, il MAGIC trial (7), in cui 503 pazienti con adenocarcinoma gastrico potenzialmente reseccabile ad uno stadio di malattia II-IV, in assenza di metastasi a distanza, sono stati randomizzati ed indirizzati o verso la chemioterapia perioperatoria con ECF (Epirubicina, Cisplatino e 5-Fluorouracile) seguita dalla chirurgia o verso la sola chirurgia resettiva D2. La sopravvivenza globale a 5 anni del primo gruppo è risultata del 36% contro quella del 13% dei pazienti sottoposti a sola chirurgia. Anche il tempo libero da malattia è stato maggiore nel gruppo randomizzato alla chemioterapia perioperatoria, che ha evidenziato quindi un minore tasso di recidive locali e a distanza. Nello studio di Cunningham, solo il 42% dei pazienti ha completato il protocollo chemioterapico e il 34% di coloro che hanno terminato i tre cicli di ECF preoperatori, e che successivamente sono stati sottoposti a intervento chirurgico, non ha poi proseguito i tre cicli postoperatori a causa della progressione della malattia, dell'insorgenza di complicanze postoperatorie o per volontà del paziente.

Attualmente il MAGIC trial rappresenta l'unico studio clinico di evidenza scientifica di primo livello sulla che-

mioterapia perioperatoria delle neoplasie gastriche localmente avanzate. Sono necessari altri trial che meglio precisino i benefici della chemioterapia neoadiuvante e quelli della adiuvante e specificchino quale stadio di malattia si giovi realmente del trattamento neoadiuvante (16).

Sono già stati avviati altri trial quali il MAGIC-B, in cui al regime chemioterapico ECF viene aggiunto il Bevacizumab, e il REAL-2, in cui lo schema ECF viene sostituito dallo schema ECX (Epirubicina, Cisplatino e Capecitabina).

Conclusioni

La ricerca di nuove strategie multidisciplinari nel trattamento del cancro gastrico trova fondamento nella persistente prognosi infausta dei pazienti affetti da questa patologia allo stadio avanzato, per i quali è riportata una aspettativa di vita media oscillante tra i 6 ed i 9 mesi.

Bibliografia

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(1):33-64,1.
2. Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241(1):27-39. Review.
3. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-64.
4. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, Fountzilas G, Conte PF, Sava C, Tres A, Coombes RC, Crivellari D, Marcher A, Sanchez E, Bliss JM, Homewood J, Couvreur ML, Hall E, Baron B, Woods E, Emson M, Van Cutsem E, Lise M; EORTC GI Group; ICGG. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICGG. *Ann Oncol* 2006 Feb;17(2):262-9.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
6. Park SH, Kim DY, Heo JS, et al. Postoperative chemoradiotherapy for gastric cancer: *Ann Oncol* 2003, 14: 1373.
7. Cunningham et al., Perioperative Chemotherapy vs Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer, *N Engl J Med*, 2006; 355:11-20.
8. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17:CD005047
9. Becker K, Mueller J, Schulmacher C, Ott K, Histomorphology and grading of regression in gastric cancer carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *American Cancer Society* 2003;
10. Newman E. et al.: Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:212-223.
11. Lowy AM et al.: A pilot study of pre-operative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:519-524;
12. Hartgrink HH et al.: Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: Long term results of Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643-649;
13. Evangelos Briasoulis et al.: Level I evidence in support of perioperative chemotherapy for operable gastric cancer: sufficient for wide clinical use. *Ann Surg Oncol* 2007, 14(10):2691-2695.

