



UNIVERSITÀ DI PISA

**Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle
Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia**

Tesi di specializzazione in Radioterapia

**Radiochemioterapia versus Chemioterapia esclusiva nel trattamento
adiuvante del carcinoma del pancreas radicalmente operato: studio
retrospettivo**

**Relatore
Prof. Davide Caramella**

**Candidata:
Nunzia Luna Valentina Cernusco**

Anno Accademico 2012/2013

Indice

RIASSUNTO	pag 3
INTRODUZIONE	pag 5
OBIETTIVI DELLO STUDIO	pag 13
ANALISI STATISTICA	pag 13
PAZIENTI E METODI	pag 14
RISULTATI	pag 18
DISCUSSIONE	pag 24
CONCLUSIONI	pag 27
BIBLIOGRAFIA	pag 28

RIASSUNTO

Nel carcinoma del pancreas il tasso di mortalità è elevato risultando molto simile al tasso d'incidenza. La prognosi dei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas è sfavorevole anche nei pazienti operati radicalmente, con tassi di sopravvivenza a 5 anni inferiori al 18-20%.

Visti i deludenti risultati ottenuti con la sola chirurgia sono stati condotti numerosi studi che hanno impiegato la chemioterapia (CT) e/o la radioterapia (RT) postoperatoria, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza ed il controllo locale della malattia. I dati della letteratura sono ancora insufficienti e con risultati contrastanti. Ad oggi pertanto il ruolo della RT nel trattamento adiuvante nel carcinoma del pancreas rimane controverso.

Dopo iniziali trias che hanno dimostrato un beneficio della RT adiuvante, lo studio ESPAC-1 (2004) nonostante tutte le sue criticità, ha rappresentato (soprattutto in Europa) un punto di svolta a favore del trattamento adiuvante con sola CT.

Ciò si è riflettuto anche sulla modalità di trattamento dei pazienti, affetti da carcinoma del pancreas, afferiti presso la nostra azienda Ospedaliera; si sono così creati due diversi gruppi di pazienti (pre e post ESPAC-1) con caratteristiche cliniche simili, eccetto il Performance Status (PS), tutti radicalmente operati dalla stessa equipe chirurgica, ma differenti per quanto riguarda il trattamento adiuvante.

La presente tesi riporta i risultati della analisi retrospettiva effettuata su questi due gruppi di pazienti così suddivisi: gruppo A (RT-CT adiuvante) e gruppo B (CT adiuvante).

L'obiettivo primario della tesi è stato quello di comparare la sopravvivenza globale (OS) nei due gruppi di pazienti; gli obiettivi secondari sono l'intervallo libero da malattia (DFS), la modalità di ripresa di malattia e le tossicità del trattamento.

Abbiamo analizzato complessivamente 120 pazienti: 57 (gruppo A) sono stati sottoposti a CT-RT adiuvante dal gennaio 1999 al maggio 2005, 63 (gruppo B) hanno ricevuto CT adiuvante dal settembre 2004 al luglio 2013. Il follow-up medio del gruppo A è stato di 56,3 mesi (range 10 – 184) quello del gruppo B è stato di 28 mesi (7,5 – 74,8). Nel gruppo A 53 pazienti hanno completato i 2 cicli di CT di induzione e 4 pazienti hanno eseguito un solo ciclo. Solo un paziente non ha completato il successivo trattamento RT-CT alla dose prevista di 45 Gy per motivi personali. Nel gruppo B 52/63 pazienti (82.5 %) hanno completato i 6 cicli di CT adiuvante programmati.

L'analisi della OS e della DFS è stata eseguita sia sul totale dei pazienti che sul sottogruppo con PS=0-1 (valutato dopo chirurgia) in quanto questi ultimi risultano diversamente distribuiti tra i due gruppi (41/57 gruppo A e 63/63 del gruppo B); numerosi studi riportati in letteratura hanno evidenziato infatti l'importanza del PS come fattore prognostico indipendente di OS.

I pazienti del gruppo B hanno presentato una mediana di sopravvivenza molto elevata (44 mesi)

rispetto a quanto riportato in letteratura (19-28 mesi) mentre per i pazienti del gruppo A la mediana di sopravvivenza è risultata di 25 mesi ed è in linea con i più recenti lavori.

A conferma del PS come fattore prognostico di OS, l'analisi dei soli pazienti del gruppo A con PS=0-1, ha dimostrato una mediana di sopravvivenza di 55 mesi.

La OS a 2 anni è nel complesso sovrapponibile tra i due gruppi, sia confrontando il totale dei pazienti (61,5% e 71,5% rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B) e sia se si analizzano i soli pazienti con PS=0-1 (71,3% vs 71,5 % rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B) ($p=0.97$). Le due curve tendono poi a separarsi fino a raggiungere percentuali di OS a 5 anni del 34,7% e del 24 % rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B. La percentuale di OS a 5 anni dei pazienti con PS=0-1 del gruppo A è invece del 48.2% ($p=0.14$).

Per quanto riguarda la DFS a 2 anni e 5 anni questa è nettamente a favore dei pazienti del gruppo A con valori rispettivamente del 51% e del 41% vs il 33% e il 18% del gruppo B ($p=0.029$). Tale vantaggio in DFS del gruppo A è più marcato se consideriamo i soli pazienti con PS=0-1 (DFS a 2 e 5 anni rispettivamente del 60% e del 47 %) ($p=0.0006$).

Nonostante il vantaggio in DFS nel gruppo A, le percentuali di OS restano simili. Ciò potrebbe essere dovuto alla diversa modalità di trattamento a cui sono stati sottoposti i pazienti al momento della recidiva. Infatti, al momento della ripresa di malattia, i pazienti del gruppo B hanno ricevuto una polichemioterapia mentre quelli del gruppo A sono stati trattati con una monochemioterapia. L'utilizzo di uno schema di CT a più farmaci potrebbe aver influenzato la storia naturale della malattia consentendo un prolungamento di sopravvivenza dopo recidiva raggiungendo valori di OS simili a quella del gruppo A.

Entrambe le modalità di trattamento non sono state gravate da tossicità rilevanti. Più frequente è stata la tossicità ematologica di grado G3-G4 per il gruppo di pazienti trattati con sola Gemcitabina.

La malattia si è ripresentata a livello locale in 16 pazienti del gruppo A (28%) e 26 pazienti del gruppo B (41.3%). A distanza in 36 pazienti (60.9%) e 40 pazienti (63.4%) rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B.

Concludendo è probabile che la RTCT consenta un migliore controllo di malattia sia locale che a distanza con una DFS significativamente superiore rispetto alla sola CT adiuvante.

Tuttavia l'utilizzo di seconde linee di CT con più farmaci consentirebbe un miglioramento della sopravvivenza dopo recidiva, ma potrebbe essere gravato da un peggioramento della qualità di vita anche se i relativi parametri non sono stati analizzati in questa tesi.

Ad oggi, pur non essendoci livelli di evidenza tali da poter definire quale sia il trattamento standard dopo chirurgia radicale per carcinoma del pancreas, dai risultati di questa tesi si può ipotizzare che il trattamento radio-chimioterapico adiuvante sia una valida scelta terapeutica.

INTRODUZIONE

La prognosi dei pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas è sfavorevole con percentuali di sopravvivenza ad 1 e 5 anni rispettivamente del 25% e del 5% (1). Nel carcinoma pancreatico il tasso di mortalità è elevato risultando molto simile al tasso d'incidenza (2).

Solo nel 20% dei pazienti la malattia è diagnosticata in fase precoce ed è pertanto possibile intervenire chirurgicamente con intento radicale, ma anche in questi casi selezionati e con prognosi più favorevole, la sopravvivenza a 5 anni resta inferiore al 18-20% (3).

In considerazione dei deludenti risultati ottenuti con la sola chirurgia nel trattamento del carcinoma del pancreas, sono stati condotti numerosi studi che hanno utilizzato la chemioterapia e/o la radioterapia come trattamento adiuvante alla chirurgia, con l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza ed il controllo locale della malattia.

Da una esperienza del 1981 di Moertel et al (4) è emersa l'efficacia dell'associazione radiochemioterapica (RT-CT) nel trattamento esclusivo dell'adenocarcinoma pancreatico localmente avanzato non metastatico. Questo studio ha randomizzato 194 pazienti in tre bracci: A) RT esclusiva con una dose di 60 Gy, B) RT-CT concomitante (40 Gy + 5-FU), C) RT-CT sequenziale (60 Gy + 5-FU). I risultati hanno dimostrato una sopravvivenza ad 1 anno del 10% con la sola radioterapia, che ha raggiunto il 35% ed il 46% con l'impiego della RT-CT.

Sulla base di questa analisi, il Gastrointestinal Study Group (GITSG) ha condotto nel 1985, un trial che ha dimostrato come nei pazienti trattati con RT-CT adiuvante rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (follow-up), vi sia stata un raddoppio statisticamente significativo della sopravvivenza media ed un modesto miglioramento della sopravvivenza a 5 anni. Nello studio sono stati arruolati 51 pazienti: nel braccio sperimentale (RT-CT) è stato somministrato 5-Fluoro Uracile (5FU) in bolo (500 mg/m²/die) per 3 giorni nel corso della prima settimana e della sesta settimana di radioterapia; la somministrazione del 5FU proseguiva poi per altri 2 anni in monoterapia.

La RT (della durata complessiva massima di 6 settimane) ha previsto la somministrazione di una dose totale di 40 Gy con tecnica split-course. Nel gruppo dei 21 pazienti sottoposti al trattamento adiuvante, la sopravvivenza media è stata di 21 mesi, il tasso di sopravvivenza a 2 anni ed a 5 anni è stato rispettivamente del 43% e del 19% contro 11 mesi, 18% e 5%, rispettivamente nel gruppo di sola chirurgia (5). Questi dati sono stati confermati successivamente con l'arruolamento di ulteriori 30 pazienti (6).

L'Organizzazione Europea per la Ricerca ed il Trattamento del Cancro (EORTC) ha condotto uno studio di terapia adiuvante utilizzando lo stesso schema terapeutico del GITSG dal quale però si differenzia per l'inclusione di casi con malattia periampollare e per l'assenza di terapia di

mantenimento con 5FU che è stato inoltre somministrato in infusione continua anziché in bolo. Nei 207 pazienti valutabili, la mediana di sopravvivenza è stata rispettivamente di 19 mesi nel gruppo di controllo e di 24,5 mesi per il gruppo sperimentale, con una sopravvivenza a 2 anni rispettivamente del 41% e del 51% senza però mai raggiungere la significatività statistica. Nel sottogruppo di pazienti con tumore della testa del pancreas la sopravvivenza dei pazienti nel braccio RT-CT è risultata nettamente migliore rispetto al gruppo di controllo raggiungendo in questo caso la significatività statistica ($p=0.099$). La RT-CT è stata ben tollerata (7).

Lo studio prospettico non randomizzato della Johns Hopkins University (8), sebbene limitato metodologicamente, ha fornito dati molto interessanti a favore dell'impiego della RT-CT adiuvante valutando: 1) nessun trattamento; 2) RT 45 Gy con 5-FU per 2 cicli di 3 giorni seguiti da 5-FU 500 mg/m² settimana 3) RT 57 Gy e irradiazione profilattica del fegato 27 Gy e 5-FU come il gruppo precedente, seguito però da 5-FU e acido folinico 200 mg/m²/die per 5 giorni alla settimana per 4 mesi. Il gruppo dei pazienti trattati ha mostrato una sopravvivenza statisticamente superiore al gruppo non trattato (19,5 vs 13,5 mesi) con una percentuale di pazienti viventi a 2 anni del 39% vs 30%. L'incremento delle dosi di radioterapia non ha determinato un ulteriore miglioramento della sopravvivenza (sopravvivenza mediana 17,5 mesi).

Lo studio condotto dal gruppo della Stanford University con radioterapia 45–54 Gy e 5-FU concomitante alla dose di 200 mg/m²/die per tutta la durata della RT ha riportato una percentuale di sopravvissuti del 62% a 2 anni e del 39% a 3 anni con una sopravvivenza mediana di 32 mesi. Questi dati hanno confermato quelli riportati precedentemente dal gruppo della Johns Hopkins University con RT e 5-FU infusione (9).

Il trial dell' European Study Group for Pancreatic Cancer 1 (ESPAC-1) ha raccolto circa 500 pazienti su 61 centri oncologici e li ha assegnati a quattro diversi gruppi di trattamento: 1) osservazione, 2) RT-CT: 20 Gy in 10 frazioni per 2 settimane, 5FU in bolo 500 mg/m² giorno 1-ogni 2 settimane, 3) sola chemioterapia: 5FU in bolo 425 mg/m²/die più acido folinico 20 mg/m²/die, 5 giorni al mese per 6 mesi; 4) RT-CT seguita da CT.

Il trial è stato progettato come studio fattoriale 2x2 secondo lo schema:

- chemioradioterapia vs nessuna chemioradioterapia
- chemioterapia vs nessuna chemioterapia

Non è stata riportata alcuna differenza statisticamente significativa, in termini di sopravvivenza, tra i pazienti sottoposti a RT-CT vs quelli del braccio di solo follow-up con una mediana di sopravvivenza rispettivamente di 15,5 e 16,1 mesi.

Una netta differenza di sopravvivenza (statisticamente significativa) è stata osservata in favore dei pazienti sottoposti a sola chemioterapia nei confronti dei pazienti con solo follow-up,

rispettivamente 19,7 mesi vs 14 mesi.

Gli Autori hanno concluso, non solo che la chemioterapia è risultata vantaggiosa, ma che la RT-CT abbia influenzato negativamente la sopravvivenza di questi pazienti (10).

Questo trial è stato oggetto di critiche da parte di numerosi Autori i quali hanno fatto notare come la sopravvivenza nel gruppo di osservazione dell'ESPAC-1 fosse decisamente maggiore di quella riportata in altri studi di RT-CT adiuvante (11), dove la sopravvivenza media oscilla tra gli 11 ed i 13 mesi, contro i 16,9 mesi dell'ESPAC-1. Inoltre i pazienti nel gruppo di RT-CT hanno presentato una sopravvivenza minore rispetto a quelli trattati con sola chirurgia. Altro punto contestato è la differenza in sopravvivenza mediana tra lo studio EORTC (7) e l'ESPAC-1 (rispettivamente 17,1 e 13,9 mesi) nonostante gli stessi regimi RT-CT impiegati.

Sembra inoltre che molti pazienti abbiano ricevuto un trattamento radiante prima dell'assegnazione nello studio, e che circa un terzo di quelli nel braccio di solo follow-up, siano stati sottoposti a CT. Inoltre la dose di radioterapia, la tecnica di trattamento e l'utilizzo di apparecchiature obsolete hanno rappresentato un altro limite dello studio. A causa infine delle frequenti violazioni del protocollo, è difficile interpretare al meglio i dati dell'ESPAC-1, e sono ancora molti i dubbi sui risultati pubblicati (11).

Sulla base dei dati riportati dall'ESPAC-1, sono stati condotti successivi studi di sola CT adiuvante quali l'ESPAC-3 (12) ed il CONKO-001 (13).

Lo studio ESPAC-3 non ha infatti previsto l'utilizzo della radioterapia adiuvante ma ha valutato l'effetto di due diversi regimi chemioterapici (5FU + acido folinico versus Gemcitabina). Sono stati randomizzati 1088 pazienti ed i risultati non hanno evidenziato alcuna differenza in termini di overall survival (OS) fra i due gruppi (12).

Nello studio CONKO-001 (13) 368 pazienti, con adenocarcinoma duttale, in stadio I-III, R0-R1, sono stati randomizzati in due bracci: nessun trattamento adiuvante versus Gemcitabina per 6 mesi. Nel gruppo dei pazienti trattati si è ottenuta una sopravvivenza libera da malattia statisticamente superiore rispetto al gruppo non trattato (13,4 vs 6,9 mesi, $p < 0.001$).

Lo studio di fase III RTOG 9704 (14) ha arruolato oltre 500 pazienti, sottoposti a resezione chirurgica per adenocarcinoma del pancreas, con l'obiettivo di valutare l'efficacia della gemcitabina vs il 5FU in pazienti sottoposti a RTCT concomitante. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 5FU o Gemcitabina prima e successivamente alla fase concomitante. Non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi. Tuttavia nel sottogruppo di pazienti con carcinoma della testa del pancreas, la sopravvivenza mediana e quella a 3 anni sono risultate di 20,5 mesi e del 31% nel braccio trattato con gemcitabina e di 16,9 mesi e del 22% nel braccio trattato con 5FU ($p = 0.08$).

Un aggiornamento dei dati del RTOG 9704 a 5 anni ha confermato i risultati in termini di OS tra i

due gruppi ed il trend positivo nel sottogruppo di pazienti con neoplasie della regione cefalopancreatica in termini di OS nel braccio con gemcitabina (15).

Questo trend positivo per i tumori cefalopancreatici non è stato confermato dall'update dello studio ESPAC-3 pubblicato nel 2012 (mOS: 23 vs 23,6 mesi) (16).

Sempre nello studio RTOG 9704, per la prima volta nel trattamento adiuvante nelle neoplasie del pancreas, si è voluto valutare l'impatto del controllo di qualità (RT Quality Assurance, RTQA) sui risultati del trattamento (OS). In funzione della percentuale di rispetto delle norme di RTQA, sono stati selezionati tre gruppi di pazienti: A) rispetto del 45% - 51% delle norme, B) rispetto del 35% delle norme, C) rispetto del 5% delle norme. La sopravvivenza è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati "per protocol" ($p=0.022$) (14).

Risulta difficile confrontare i risultati dello studio RTOG 9704 con quelli del CONKO 001, dell'ESPAC-1 e dell'ESPAC-3 a causa delle differenze nel disegno dei trials, nel timing, nelle valutazioni e nelle caratteristiche dei pazienti. Recentemente però, è stata effettuata una ulteriore analisi stratificando la sopravvivenza a 5 anni dello studio RTOG 9704 e del trial CONKO 001, in base ai valori sierici del marcatore CA 19-9 (<90 U/mL vs >90 U/mL). Il valore del CA19-9 <90 U/mL, così come già dimostrato per la sede cefalopancreatica ed il rispetto delle norme di RTQA, sembra essere un fattore prognostico favorevole ed indipendente di OS (17).

Altri due studi retrospettivi hanno mostrato un vantaggio della radiochemioterapia vs follow up nei pazienti con carcinoma pancreatico radicalmente operato.

L'American Collaborative Study Group ha analizzato retrospettivamente 1092 pazienti (509 hanno subito solo chirurgia e 583 sono stati sottoposti a chemioterapia a base di 5-FU concomitante a radioterapia, dose media 5040 cGy). La mediana di sopravvivenza e la OS a 2 e a 5 anni sono risultate a favore del gruppo trattato (21,1 vs 15,5 mesi, 44,7 % vs 34,6 % e 22,3 % vs 16,1 %). Purtroppo in questo studio i dati sul controllo locale e sul tasso di recidive a distanza non sono stati riportati (18).

Più recentemente, Kooby e al (19), hanno analizzato retrospettivamente i dati provenienti dal National Cancer Data Base riguardanti 11526 pazienti con carcinoma del pancreas radicalmente operati.

Secondo l'analisi statistica effettuata dagli Autori, il trattamento chemio-radioterapico adiuvante ha determinato una migliore OS rispetto alla sola chemioterapia o a nessuna terapia adiuvante.

Tuttavia, in questo studio di popolazione, solo l' 8,9% dei pazienti è stato sottoposto a chemioterapia, i dati di selezione si riferiscono al periodo 1998-2002 e non ci sono dettagli sulle schedule di chemioterapia e radioterapia impiegate.

Attualmente è in corso uno studio di fase III (RTOG 0848) che prevede l'impiego di Erlotinib e RT-CT nel trattamento adiuvante dell'adenocarcinoma pancreatico. Obiettivi primari del trial sono la

valutazione dell'efficacia dell'aggiunta di erlotinib (prima randomizzazione) alla gemcitabina e la determinazione, dopo la prima randomizzazione, in assenza di progressione di malattia, dell'efficacia delle fluoropirimidine in combinazione alla radioterapia (seconda randomizzazione). Questo studio nordamericano/europeo è stato disegnato rispettando i moderni parametri di qualità del trattamento radiante (20).

1.1 Razionale della Radioterapia

Nonostante il cancro del pancreas sia da molti considerata una malattia sistemica ab inizio, la radioterapia trova il suo razionale nel fatto che circa il 60-70% dei pazienti si presentano alla diagnosi con una malattia localmente avanzata non suscettibile di altra terapia locale. Inoltre la recidiva chirurgica loco regionale si presenta come unica manifestazione di malattia nel 60-80% dei pazienti.

La radioterapia a fasci esterni può avere un intento curativo, palliativo o sintomatico. Può essere indicata nel trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica oppure in fase neoadiuvante in pazienti non resecabili o borderline al fine di ridurre l'estensione locale di malattia per ricondurre la neoplasia alla resecabilità.

Viene inoltre utilizzata come trattamento esclusivo nei pazienti non resecabili per motivi clinici ed infine può avere anche un intento palliativo o sintomatico sulla sede di malattia o sulle metastasi a distanza (6, 21).

Gli effetti collaterali acuti della radioterapia sono potenzialmente rappresentati da nausea, vomito, anoressia, i quali tuttavia possono essere adeguatamente controllati da una appropriata terapia di supporto. Gli effetti tardivi limitanti sono invece costituiti dalla gastroduodenite, dalle enteriti attiniche, dal rischio di mielite e di severa disfunzione renale ed epatica, la cui incidenza e gravità sono però in relazione all'estensione dei campi di trattamento ed alla dose totale erogata (22). Attualmente la tecnica radioterapia più adoperata è la 3D conformazionale che utilizza fotoni ad alta energia da 6-15MeV, con 3 o 4 campi sagomati.

Il volume di trattamento deve comprendere la neoplasia (il letto tumorale in caso di pazienti operati) e i linfonodi di drenaggio pancreatico duodenali anteriori e posteriori, pancreatici superiori e inferiori, celiaci, linfonodi della porta hepatis, pancreatico splenici, mesenterici superiori e del legamento epatoduodenale. I linfonodi dell'ilo splenico vengono inseriti nel campo di irradiazione in caso di neoplasie del corpo-coda del pancreas. Considerando i reperi ossei anatomici, il limite craniale del campo di irradiazione viene situato tra D11-D12 e quello caudale tra L2-L3. Il limite posteriore dei campi laterali deve essere 1-1,5 cm oltre il limite anteriore del corpo vertebrale (compatibilmente con la dose al parenchima renale). Le dosi previste, in fase adiuvante, sono tra 45

e 50Gy con frazionamento da 180-200 cGy (letto tumorale + linfonodi di drenaggio). In caso di pazienti operati ma con residuo microscopico (R1) o macroscopico (R2) di malattia è indicato un sovradosaggio (boost) fino a 58-60 Gy a tale livello. Il volume potrà essere identificato da clips metalliche (se applicate dal chirurgo) o identificato in base all'imaging preoperatorio ed al referto istologico. L'efficacia della radioterapia nel carcinoma del pancreas è stata fino a non molto tempo fa parzialmente limitata da alcune caratteristiche sfavorevoli: alcune intrinseche alla neoplasia (radioresistenza/scarsa radiosensibilità), altre legate alla sede dell'organo (presenza di organi critici adiacenti quali: reni, fegato, tenue, midollo) e ai movimenti respiratori, altre ancora dovute alla difficoltà (in particolare dopo intervento chirurgico) ad individuare i limiti del GTV e del CTV (23). Tali limitazioni sono oggi in gran parte superate grazie all'avvento di nuove tecniche radioterapiche (radioterapia stereotassica e radioterapia ad intensità modulata tecniche di Image Guided Radiotherapy e gating respiratorio) che permettono di erogare dosi sempre più alte e biologicamente più efficaci di quelle convenzionali al volume bersaglio risparmiando i tessuti sani (24)

La radioterapia stereotassica (SBRT) prevede la somministrazione di dosi elevate di radiazioni a piccoli volumi nell'arco di un breve periodo (ipofrazionamento). Oltre che ridurre i tempi di trattamento in pazienti che non hanno una lunga aspettativa di vita, l'ipofrazionamento permette di superare la radioresistenza intrinseca della neoplasia pancreatiche. L'elevato gradiente di dose della SBRT permette di somministrare dosi ablative al tumore limitando la dose agli organi adiacenti.

Esperienze preliminari di SBRT/ipofrazionata sono state condotte su neoplasie non resecabili sia come trattamento unico sia come sovradosaggio (boost) dopo trattamento convenzionale a fasci esterni. In alcuni di questi studi è stata utilizzata la Cyberknife, sistema che consiste di un acceleratore compatto lineare montato su un braccio robotico. Tale tecnologia consente un elevato grado di conformità nell'erogazione della dose ed il suo utilizzo non richiede particolari sistemi di immobilizzazione. I principali studi sull'utilizzo della SBRT nelle neoplasie pancreatiche sono riassunti nella Tab. 1.

Tab. 1 Studi di SBRT nel carcinoma del pancreas

<i>Trial</i>	<i>N°</i>	<i>Dose SBRT</i>	<i>Controllo locale</i>	<i>Controllo sistemico</i>	<i>Tossicità Acuta</i>	<i>Tossicità Tardiva</i>
Koong AC '04 (42)	15	15-25 Gy monofrazione*	100% (25 Gy)	0	33% grado 1-2 GI	Non riportata
Koong AC '05 (43)	16	25 Gy monofrazione* (sovradosaggio)	94%	0	69% grado 1-2 GI 12.5% grado 3 GI	12.5% grado 2 (ulcere duodenali)
Schellenberg D '08 (44)	16	25 Gy monofrazione*	81%	0	12.5% grado 2 GI 6.3% grado 3 GI	31.3% grado 2 GI 6.3% grado 3 GI 6.3% grado 4 GI
Hoyer '05 (45)	22	45 Gy in 3 frazioni	72.7%	13%	79% grado ≥ 2 GI	17.8% GI
Mahadevan A '07 (46)	32 (21: LA; 3: LR; 8: R1)	24-36 Gy in 3 frazioni* (LA, LR) 10 Gy monofrazione* (R1)	79% (LA, LR) 100% (R1)	55% (LA, LR) 75% (R1)	25% grado 2	4% grado 3 GI 4% grado 3 vascolare
Parikh SD '08 (47)	9	16-24 Gy monofrazione*	100%	89%	0	Non riportata
Lominska CE '08 (48)	28	20-30 Gy in 3-5 frazioni*	86%	43%	Non riportata	7% GI

*trattamento eseguito mediante Cyberknife
LA: localmente avanzati
LR: recidiva locale
R1: margini di resezione chirurgica positivi

Da questi risultati preliminari, la SBRT sembra essere associata ad un soddisfacente controllo locale quando impiegata nelle neoplasie pancreatiche localmente avanzate. Tuttavia, in considerazione dell'esiguità e della disomogeneità delle casistiche non è ancora possibile valutare il reale impatto di questa metodica sulla OS sebbene sembri non influenzarla. Inoltre, sulla base degli elevati tassi di tossicità tardiva riportata negli studi sopra esposti, potrebbe essere utile ottimizzare le dosi totali ed i frazionamenti impiegati (25-31).

La IMRT è una metodica che permette di somministrare in maniera non uniforme la dose di radiazioni all'interno del volume di trattamento. Studi di confronto dosimetrici hanno mostrato significativi vantaggi rispetto alla tecnica 3D, soprattutto in termini di riduzione della dose agli organi sani e quindi della tossicità globale del trattamento(32-33).

1.2 Razionale della Gemcitabina

La Gemcitabina (GEM) è un farmaco relativamente nuovo; analogo pirimidinico con caratteristiche farmacologiche simili alla citosina arabinoside (Ara-C) è considerato un farmaco fase-specifico, in grado di bloccare la cellule al passaggio tra la fase G1 e S (34).

La caratteristica principale della GEM è la sua spiccata attività radiosensibilizzante (35) che è stata ampiamente dimostrata sia in vivo che in vitro. E' stato riportato un tumor radiation response enhancement ratio (definito come il rapporto tra dose di radioterapia necessaria per ottenere lo stesso effetto biologico con GEM e senza GEM,) variabile tra 1,3 ed 1,8 (36)

La capacità radiosensibilizzante è mantenuta anche a dosi relativamente basse di GEM (200-300 mg/m²) e si protrae per diverse ore dopo la sua somministrazione semplificandone l'impiego in associazione alla RT (35,36).

A distanza di pochi anni dalla sua introduzione, la gemcitabina ha rapidamente sostituito il 5-fluorouracile nei protocolli terapeutici dei carcinomi pancreatici.

Infatti numerosi studi clinici hanno dimostrato che la percentuale media di remissione della malattia con il 5-fluorouracile è pari al 3,8% mentre la somministrazione di gemcitabina induce una remissione media del 10% (**Tab. 2**).

Riferimento Bibliografico	Dose (mg/m ²)	Numero pazienti	Risposta (%)	Sopravvivenza media (mesi)
Casper et al. (1994)	800-1250	44	14,3	5,6
Carmichael et al. (1995)	820-1000	34	18,8	6,3
Karasek et al. (2000)	1000	102	12,0	6,0
Rothenberg et al. (1997)	1000	63	10,5	3,9
Burris et al. (1997)	1000	63	5,4	5,7

Tabella 2. Studi clinici sull'efficacia della gemcitabina in monoterapia

In particolare, dati ricavati da un iniziale studio effettuato su 44 pazienti in stadio avanzato di malattia hanno suggerito l'ipotesi che la gemcitabina, somministrata in dosi settimanali di 800-1250 mg/m² per 3 settimane ogni 28 giorni, per un totale di tre cicli di terapia, potesse avere una maggiore efficacia rispetto al 5-fluorouracile nel trattamento di questa patologia.

Nonostante la percentuale di risposta obiettiva sia stata pari solo al 14,3%, con una sopravvivenza media di 5,6 mesi, il tasso di sopravvivenza ad un anno è stato del 23%, con un incremento della durata media della risposta da 4 a più di 20 mesi (37).

Lo studio successivo di fase II, Carmichael et al. (38), utilizzando dosi settimanali di gemcitabina comprese fra 820 e 1000 mg/m², ha registrato evidenti benefici sui sintomi correlati alla neoplasia, con una riduzione del dolore e della nausea rispettivamente nel 28% e nel 27% dei pazienti. Risultati simili sono stati ottenuti sia in un'analisi multicentrica condotta da Karasek et al. (39) su 102 pazienti trattati con gemcitabina in prima linea che in una condotta da Rothenberg su 63 pazienti che sono risultati in precedenza refrattari alla terapia con 5-fluorouracile (40). In entrambi questi studi, utilizzando dosi settimanali di gemcitabina di 1000 mg/m², oltre al miglioramento del quadro clinico nel 27% dei casi, è stata registrata una percentuale di risposte obiettive pari circa al 10%. Sulla base di tali osservazioni, per poter giustificare l'abbandono dei vecchi protocolli a favore di quelli con gemcitabina, è stato disegnato uno studio clinico di fase III con lo scopo di confrontare questo nuovo farmaco con il 5-fluorouracile. In tale studio, 126 pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile e destinati al solo trattamento medico, sono stati randomizzati in due gruppi ciascuno dei quali ha ricevuto uno dei due chemioterapici. La somministrazione è avvenuta secondo protocolli sovrapponibili. I risultati hanno evidenziato che la gemcitabina è circa cinque volte più efficace nel migliorare le condizioni cliniche del paziente. Inoltre, la percentuale di pazienti vivi ad un anno differiva notevolmente nei due sottogruppi: è risultata del 18% nel gruppo dei pazienti trattati con gemcitabina, contro il 2% del gruppo sottoposto al protocollo con 5-fluorouracile (41).

Nonostante gli studi in monoterapia e il suo impiego nella pratica clinica come farmaco di prima scelta, i risultati ottenuti non sono in ogni modo soddisfacenti. Infatti, il numero di pazienti che risponde alla terapia è sempre esiguo e la prognosi a lungo termine è rimasta pessima per la maggior parte dei casi esclusi dai protocolli chirurgici. Pertanto il suo utilizzo in monoterapia non può in alcun modo essere considerato un trattamento curativo e sono pertanto in corso numerosi studi di combinazione con diversi altri farmaci che potrebbero potenziarne l'attività (42).

OBIETTIVI

I dati della letteratura sul trattamento adiuvante del carcinoma del pancreas sono insufficienti e con risultati contrastanti; pertanto non è ancora oggi possibile definire delle linee guida che abbiano livelli di evidenza accettabili a tal riguardo.

Lo studio ESPAC-1 (10), nonostante tutte le sue criticità, ha rappresentato (soprattutto in Europa) un punto di svolta a favore della sola chemioterapia come trattamento adiuvante.

Ciò si è riflettuto anche sulla modalità di trattamento dei pazienti, affetti da carcinoma del pancreas, afferiti presso la nostra azienda Ospedaliera; si sono così creati due gruppi di pazienti (pre e post ESPAC-1) con caratteristiche cliniche simili, tutti operati dalla stessa equipe chirurgica, ma sottoposti ad un diverso trattamento adiuvante.

La presente tesi riporta quindi i risultati della analisi retrospettiva effettuata comparando questi due gruppi di pazienti:

- **gruppo A** (radiochemioterapia adiuvante)
- **gruppo B** (chemioterapia adiuvante).

Obiettivo Primario: comparare la sopravvivenza globale (OS) tra i due gruppi di pazienti.

Obiettivi Secondari: valutare l'intervallo libero da malattia (DFS), la modalità di ripresa della neoplasia e la tossicità nei due gruppi.

ANALISI STATISTICA

Per il calcolo della OS e della DFS, è stata presa come data di riferimento quella dell'intervento chirurgico.

La stima della OS e la DFS è stata calcolata secondo il metodo di Kaplan-Meier.; per il calcolo della differenza tra le curve è stato usato il log-rank test.

Per l'analisi statistica è stato impiegato il software "Statistica" Version 6.

MATERIALI E METODI

1 Criteri di inclusione nello studio:

1. diagnosi istologica di adenocarcinoma della testa o del corpo del pancreas esocrino
2. resezione chirurgica radicale (R0) o non radicale (R1, R2)
3. nessun precedente trattamento con RT e/o CT
4. età inferiore a 75 anni
5. Performance Status (PS) ECOG <2
6. assenza di metastasi a distanza
7. adeguata riserva midollare: GB > 3500/mmc, Hb > 10 g/dl, piastrine >100.000
8. adeguata funzionalità epatica: bilirubina < 2 mg/dl, GOT, GPT, GGT nei limiti della norma
9. consenso informato scritto

2 Criteri di esclusione:

1. diagnosi istopatologica su pezzo operatorio di carcinoma adenosquamoso, carcinoma ampollare, tumore carcinoide, cistoadenocarcinoma, cistoadenoma, carcinoma del dotto distale biliare comune, carcinoma duodenale o carcinoma islet cells.
2. stato di gravidanza o in allattamento.
3. recidiva di neoplasia del pancreas.
4. paziente che abbia ricevuto qualsiasi tipo di terapia a base di fattori biologici e immunologici.
5. paziente sottoposto a terapie immunosoppressive croniche (prednisone o metotrexate) per malattie vascolari del collagene o altre malattie immunologiche croniche.

3. Valutazione preliminare

Speciale attenzione, prima dell'inizio del trattamento adiuvante, è stata data alle condizioni generali del paziente in termini di Performance Status (PS), alle variazioni di peso corporeo, all'apporto calorico, al consumo di analgesici. Sono stati inoltre effettuati i seguenti esami post-operatori: esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, glicemia, creatininemia, bilirubina, GOT, GPT, GGT, RX torace, ecografia addome, TAC addome ed eventuali altri esami strumentali ritenuti necessari dal medico per il restaging di malattia.

4. Schema di trattamento

GRUPPO A (RADIO-CHEMIOTERAPIA)

Fase 1: Induzione

Chemioterapia

- GEMCITABINA 1000 mg/m², gg. 1, 8, 15 ogni 28 giorni per due cicli.

Fase 2: RT-CT Concomitante (Fig. 1)

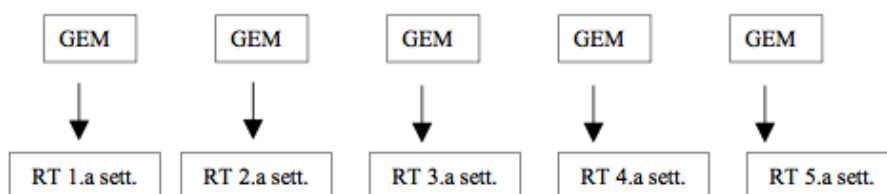


Fig 1: schema di trattamento gruppo A

Chemioterapia

- GEMCITABINA 300 mg/mq, preferibilmente ogni lunedì, somministrata almeno 4 ore prima del trattamento radiante. (La dose totale di GEM è legata alla durata della RT e può variare da 1500 a 1800 mg/mq.)

Radioterapia (Fig.2):

- La radioterapia è stata erogata con acceleratore lineare, energia ≥ 6 MV con tecnica conformazionale 3D.

I volumi di trattamento sono quelli descritti nella introduzione a pag 7. La dose totale prevista al PTV è stata di 45 Gy, 25 ff, 1,80 Gy/ff, durata 5 settimane.

Gli organi a rischio sono rappresentati dal parenchima renale ($V_{20} < 50\%$), epatico ($V_{25} < 60\%$) e dal midollo spinale (< 40 Gy).

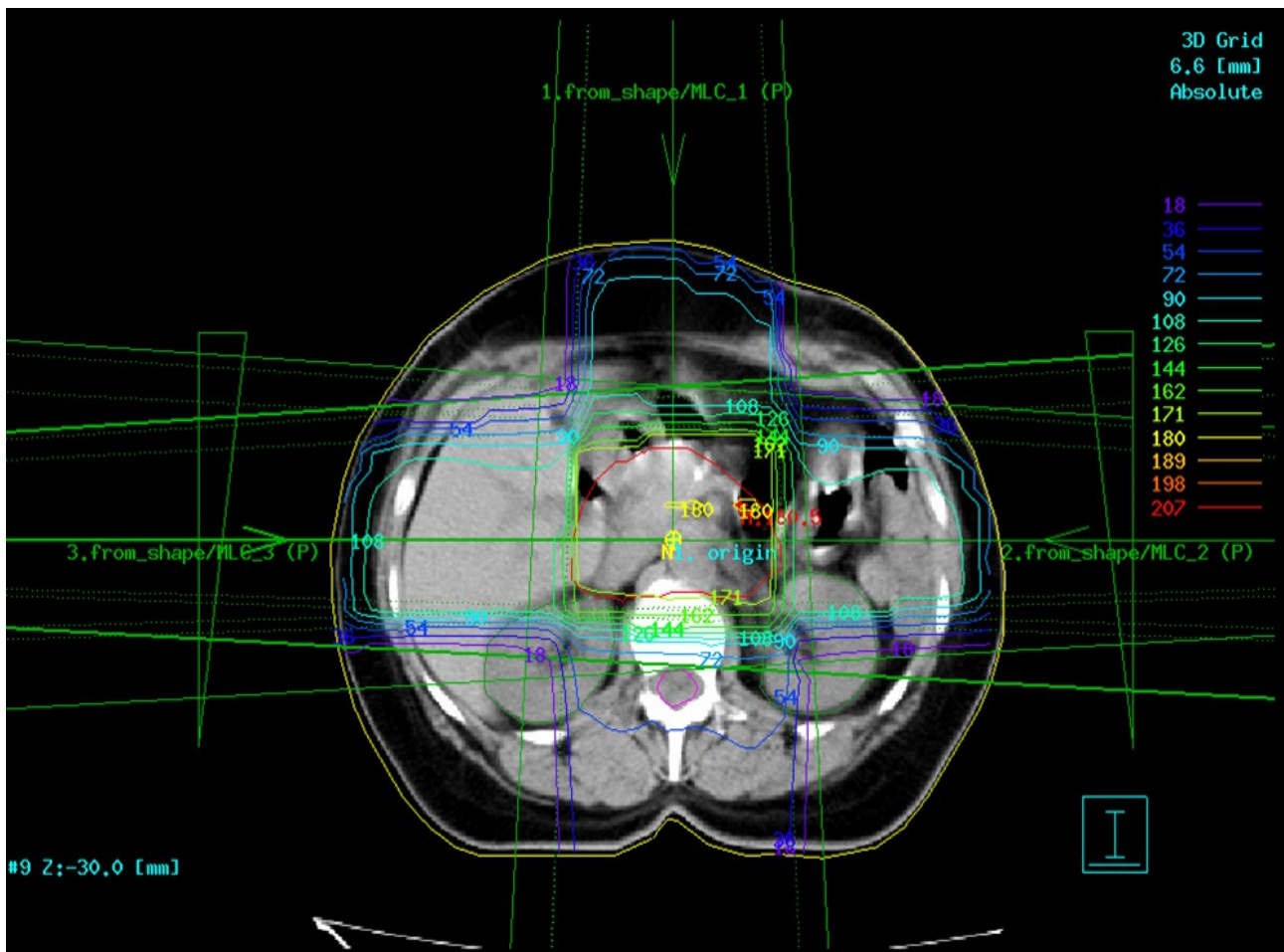


Fig.2: 3DCRT

Criteri di sospensione o modulazione del trattamento:

I pazienti sono esclusi dal trattamento in caso di tossicità di grado 4 (EORTC) eccetto G4 ematologica misurata al nadir al giorno 8 ed al giorno 15 se:

Neutrofili >1,000, PLT >100,000: il trattamento sarà ripreso al 100% della dose

Neutrofili <1.000, PLT tra 75,000 - 110,000: il trattamento sarà ripreso al 75% della dose.

In caso di neutrofili <1,000, PLT <75,000, il trattamento sarà rinviato di una settimana.

NB: I criteri di sospensione o modulazione della gemcitabina concomitante sono stati gli stessi di quelli definiti per il trattamento di induzione

GRUPPO B (CHEMIOTERAPIA)

Chemioterapia

- GEMCITABINA 1000 mg/m², gg. 1, 8, 15 ogni 28 giorni per sei cicli.

Criteri di sospensione o modulazione del trattamento: Il trattamento è stato sospeso o rinviato, al manifestarsi di qualsiasi tossicità di grado 4 (escluso tossicità ematologica di grado 4 valutata al nadir). Se al giorno 8 o 15:

- Neutrofili > 1.000, PLT > 100.000: si esegue il trattamento al 100% della dose.
- Neutrofili <1.000, PLT comprese tra 75.000 e 110.000: si esegue il trattamento al 75% della dose.
- In caso di neutrofili <1,000, PLT <75,000, il trattamento sarà rinviato di una settimana.

RISULTATI

Abbiamo analizzato complessivamente 120 pazienti; 57 (47,5%) sono stati sottoposti a CTRT adiuvante (gruppo A) e 63 (52,5%) pazienti hanno ricevuto sola CT adiuvante (gruppo B).

I pazienti del gruppo A sono stati trattati nel periodo compreso fra gennaio 1999 e maggio 2005, quelli del gruppo B sono stati trattati nel periodo settembre 2004 - luglio 2013.

Il follow up medio del gruppo A è stato di 56,3 mesi (range 10 – 184); nel gruppo B di 28 mesi (range 7,5 – 74,8).

Le caratteristiche dei due gruppi di pazienti sono riportate in **tabella 3**.

Non abbiamo osservato differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda lo stadio patologico di malattia, il coinvolgimento linfonodale, la sede della neoplasia (testa-corpo), il grading, il sesso, la distribuzione per età.

Il performance status (ECOG) rilevato al momento della programmazione del trattamento adiuvante è risultato nettamente migliore nel gruppo B rispetto al gruppo A (pazienti con PS=0-1 rispettivamente 100% e 72%).

In considerazione di tale differenza e visti i risultati della letteratura (43) che individuano nel PS un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza, le valutazioni della OS e della DFS sono state effettuate sia sul totale dei pazienti (120) che sul solo sottogruppo di pazienti con PS=0-1 (104).

4/57 pazienti (93%) del gruppo A hanno presentato residuo microscopico di malattia (R1) all'esame istologico, rispetto ai 6/63 (90%) del gruppo B.

Per tutti i 120 pazienti il trattamento chirurgico è stato eseguito dalla stessa equipe.

La duodenocefalopancreasectomia (DCP) o la splenopancreasectomia totale (SP) sono state eseguite rispettivamente nel 86% e nel 14% dei pazienti del gruppo A e nel 51% e nel 49% dei pazienti del gruppo B.

Il tempo medio tra la chirurgia e l'inizio della chemioterapia (di induzione o adiuvante) è stato rispettivamente di 82 giorni (range 21-155) nel gruppo A e di 56 giorni (range 28-120) nel gruppo B.

Tab 3 Caratteristiche pazienti		
	Gruppo A	Gruppo B
Numero pazienti	57 (47.5%)	63 (52.5%)
Sesso		
M	26 (45.6%)	34 (54%)
F	31 (54.4%)	29 (46%)
Età		
Mediana	61	68
Range	37-77	44-82
ECOG		
0-1	41 (72%)	67 (100%)
>1	16 (28%)	0
Sede		
Testa	47 (82.4%)	32 (50.8%)
Corpo	10 (17.6)	31 (49.2%)
Stadio.		
1	0	1 (1.5%)
2A	19 (33.3%)	17(26.9%)
2b	32 (56.2%)	43 (68.5%)
3	6 (10.5%)	2 (3.1%)
Grading		
G1	7 (12,3%)	2 (3.2%)
G2	31 (54,4%)	50 (79,4%)
G3	19 (33,3%)	11 (17.4%)
Linfonodi		
N0	20 (35%)	19 (30%)
N+	37 (65%)	44 (70%)
Chirurgia		
DCP	49 (86%)	32 (51%)
SP	8 (14%)	31 (49%)
Margini		
R0	53 (93%)	57 (90%)
R1	4 (7%)	6 (10%)

DCP= duodenocefalopancreasectomia; SP= splenopancreasectomia

Tabella 3: Caratteristiche dei pazienti

⌚ **Compliance del gruppo A (Tabella 4)**

Il 93% dei pazienti ha ricevuto i previsti due cicli di CT di induzione. 4 (7%) pazienti sono stati sottoposti ad un solo ciclo di CT per comparsa di tossicità prevalentemente cutanea. Un solo paziente ha sospeso il trattamento radioterapico alla dose di 41 Gy per motivi personali. I rimanenti 56 (98%) pazienti hanno completato la RT alla dose prevista di 45 Gy.

Tab 4 Compliance	
Gruppo A	
CT induzione 1 ciclo	4 (7%)
CT induzione 2 cicli	53 (93%)
RT 45 Gy + CT (5 cicli)	56 (98%)
RT<45Gy + CT (4 cicli)	1 (2%)

Tabella 4: Compliance gruppo A

⌚ **Compliance del gruppo B (tabella 5)**

52 pazienti (82.5 %) hanno completato i 6 cicli di CT adiuvante programmati. 11 pazienti (17.5%) hanno ricevuto da 1 a 4 cicli (6 sospesi per progressione di malattia generalmente a distanza e 5 hanno sospeso la CT adiuvante per tossicità).

Tab 5 Compliance	
Gruppo B	
1-4 cicli	11 (17.5%)
6 cicli	52 (82.5%)

Tabella 5: Compliance gruppo B

⌚ **Tossicità**

La tossicità (di grado G3 – G4) rilevata per i due gruppi di pazienti è riportata in **Tabella 6**. La tossicità più frequentemente riscontrata è stata quella ematologia (neutropenia): due casi G4 nel gruppo B e 5 casi G3 sia nel gruppo A (8.7%) che nel gruppo B (8%).

La tossicità cutanea (rush) si è manifestata in 2 pazienti (3,4%) del gruppo A ed in un paziente (1,6%) del gruppo B.

Un caso di tossicità renale (sindrome nefrosica) si è presentato nel gruppo B, mentre nel gruppo A abbiamo rilevato un caso di tossicità cardiaca (angina pectoris) ed uno di iperpiressia.

Non è stata riscontrata tossicità gastrointestinale in nessuno dei due gruppi.

Tab 6 Tossicità G3-G4 (RTOG-EORTC)				
	Gruppo A		Gruppo B	
	G3	G4	G3	G4
Gastrointestinale	0	0	0	0
Ematologica	5(8.7%)	0	5(8%)	2 (3%)
Cardiaca	1(1.7%)	0	0	0
Febbre	1(1.7%)	0	0	0
Nefrologica	0	0	0	1 (1.6%)
Cutanea	2 (3.4%)	0	1 (1.6%)	0

Tabella 6: Tossicità al trattamento

🕒 Sopravvivenza

Su 120 pazienti la mediana di sopravvivenza è stata di 25 e 44 mesi rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B.

Se calcolata sui soli pazienti con PS=0-1 la mediana di sopravvivenza del gruppo A è risultata di 55 mesi rispetto ai 44 mesi del gruppo B.

La probabilità di sopravvivenza a 2 e 5 anni sul totale dei pazienti è stata del 61,5% e del 34,7 % nel gruppo A e del 71,5% e del 24 % nel gruppo B ($p>0.05$). **Fig. 3**

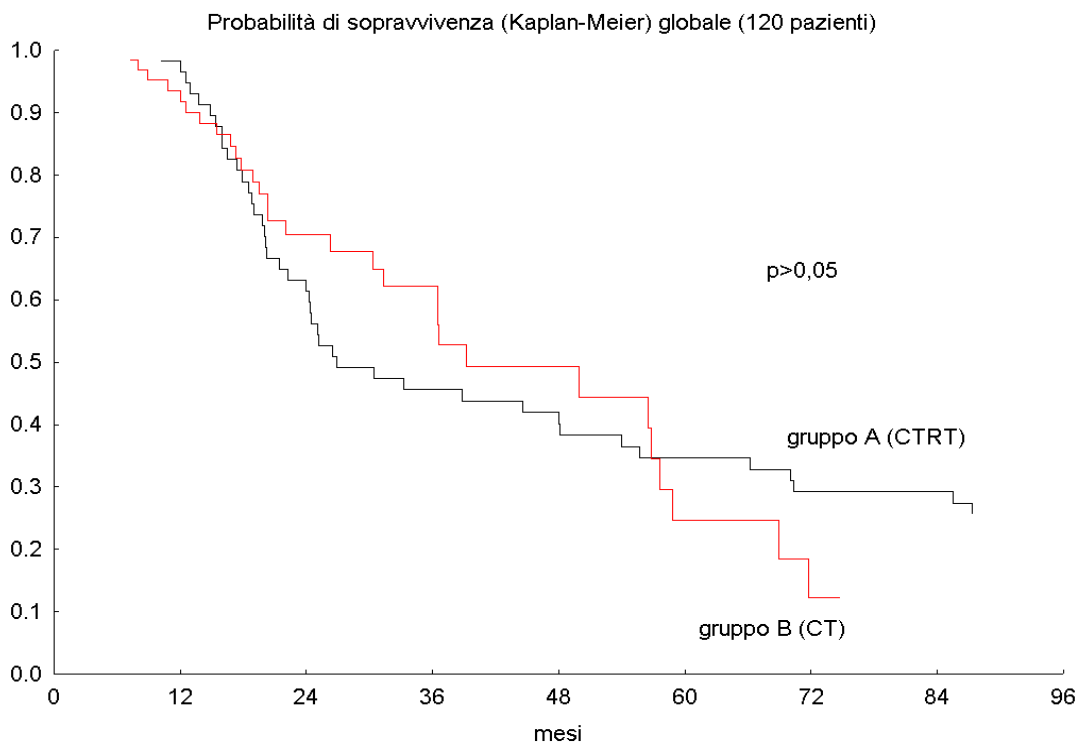


Fig 3: OS dei 120 pazienti

Se considerati i soli pazienti con PS=0-1, la probabilità di sopravvivenza a 2 e 5 anni del gruppo A è stata del 71,3% e del 48.2 %, permanendo quella del gruppo B al 71,5% ed al 24 %. ($p=0.97$).

Fig.4.

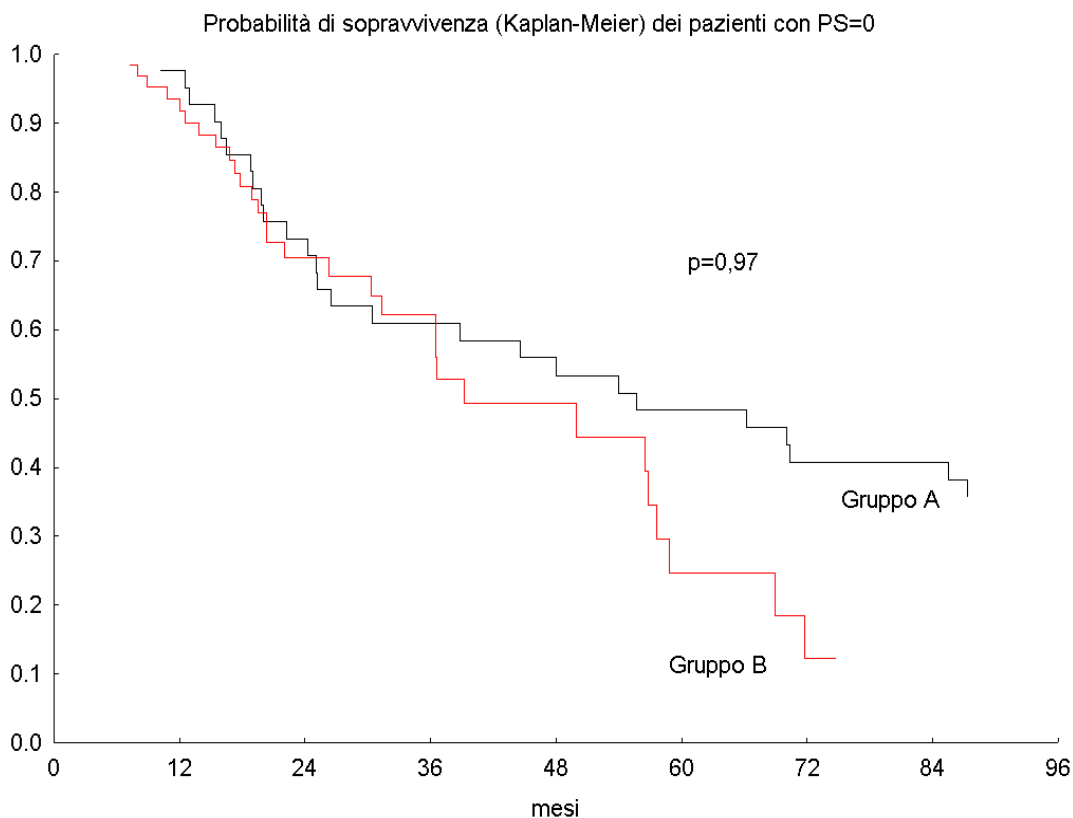


Fig 4: OS dei 104 pazienti con PS=0-1

🕒 Intervallo libero da malattia

Su 120 pazienti la mediana di DFS è stata di 24 e 18 mesi rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B. Se calcolata sui soli pazienti con PS=0-1, la mediana di DFS del gruppo A è risultata di 47.5 mesi mentre si è mantenuta di 18 mesi nel gruppo B.

La percentuale di DFS (su 120 pazienti) a 2 e 5 anni è stata del 51% e del 33 % nel gruppo A e del 41% e del 18% nel gruppo B ($p=0.029$). **Fig. 5**

Intervallo libero da malattia (Kaplan-Meier) globale (120 pazienti)

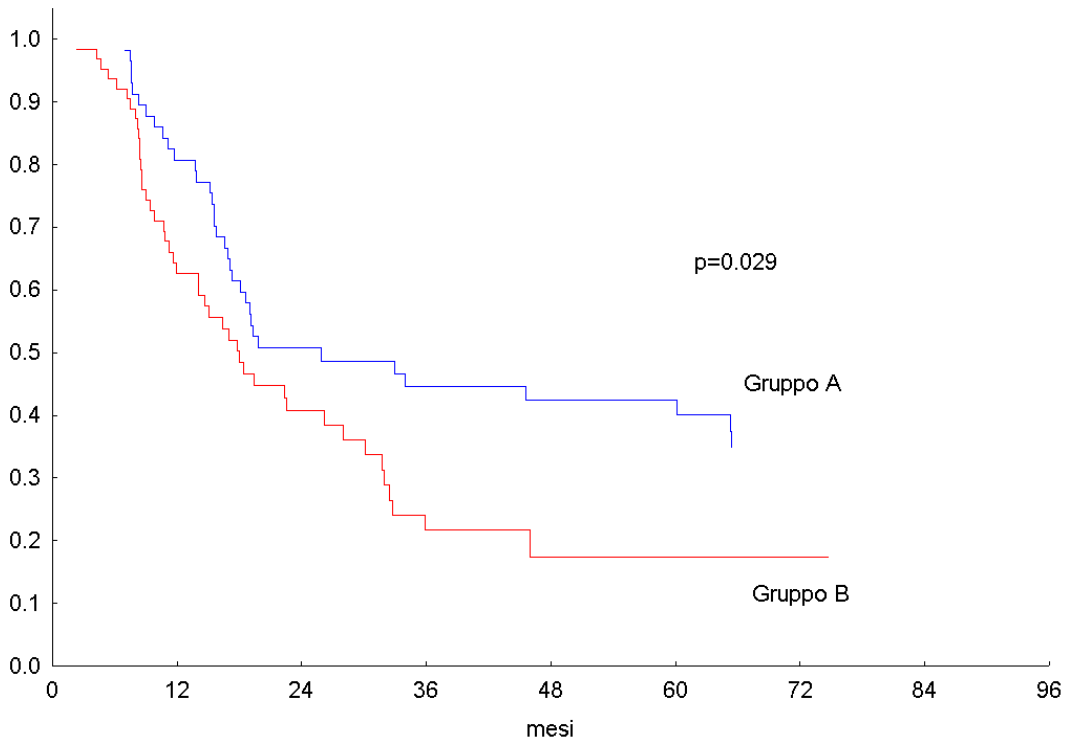


Fig 5: DFS dei 120 pazienti

Se considerati i soli pazienti con PS=0-1, la percentuale di DFS a 2 e 5 anni del gruppo A sale rispettivamente al 60% ed al 47 % rimanendo invariata quella del gruppo B dove tutti i pazienti hanno PS=0 ($p=0.0006$). **Fig. 6**

Intervallo libero da malattia (Kaplan-Meier) dei pazienti con PS=0

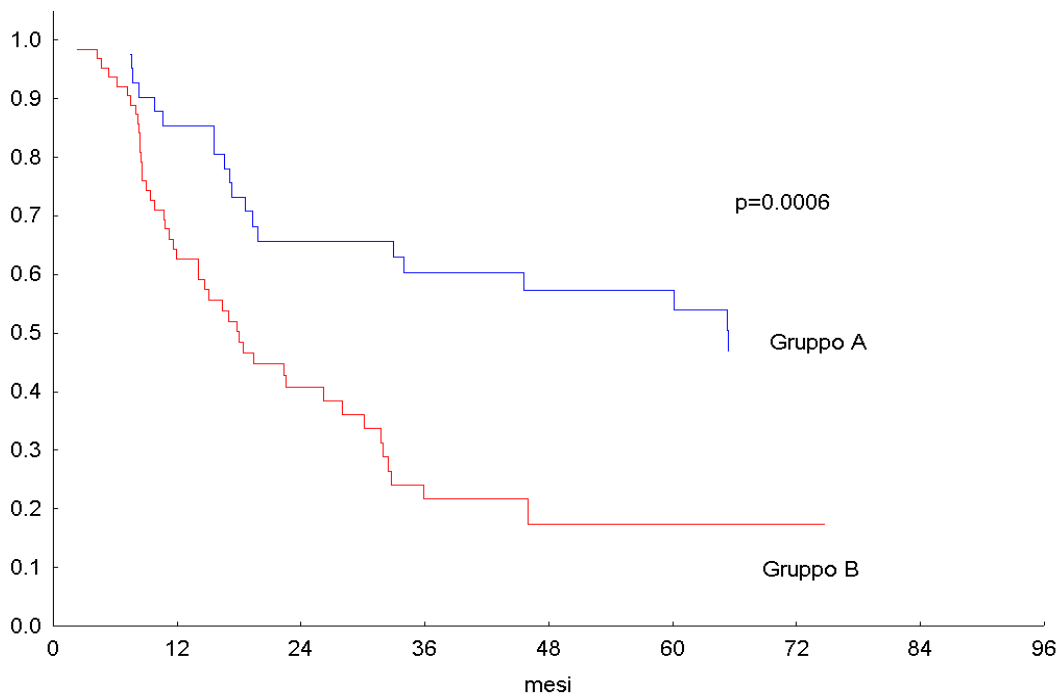


Fig 6: DFS dei 104 pazienti con PS=0-1

Ⓢ Modalità di ripresa di malattia

Le modalità di ripresa di malattia sono illustrate in tabella 7.

La malattia si è ripresentata a livello locale in 16 pazienti del gruppo A (28%) e 26 pazienti del gruppo B (41.3%). Le recidive a distanza si sono manifestate in 36 pazienti (63.1%) del gruppo A ed in 40 pazienti (63.4%) del gruppo B.

Tab 7 Modalità di ricaduta pazienti totali		
	Gruppo A	Gruppo B
Recidiva locale	5 (8.7%)	6 (9.6%)
Recidiva locale e distanza	11 (19.3%)	20 (31.7%)
Metastasi a distanza	25 (44%)	20 (31.7%)

Tab. 7: Modalità di ripresa di malattia

DISCUSSIONE

Il solo trattamento chirurgico nel carcinoma del pancreas, anche quando giudicato radicale, non è sufficiente a controllare la malattia sia a livello locale che a distanza; infatti anche per gli stadi precoci (pT1, pN0, R0), la OS a 5 anni è compresa tra il 18% ed il 36% (44).

Lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare il ruolo della radioterapia associata alla chemioterapia come trattamento adiuvante dopo chirurgia radicale per carcinoma del pancreas.

L'analisi è stata eseguita retrospettivamente su due gruppi di pazienti (gruppo A: CTRT, gruppo B: CT) che, pur trattati in tempi diversi (dal 1999 al 2005 il gruppo A e dal 2004 al 2013 il gruppo B), sono risultati omogenei per quanto riguarda le caratteristiche cliniche ed il tipo di chirurgia.

Il ruolo della CTRT adiuvante nel carcinoma del pancreas è tuttora dibattuto, esistono dati in letteratura a suo favore (ma con benefici limitati) (6-9, 14,18,19). Altri studi invece supportano l'impiego della sola CT adiuvante (10, 12,13).

Dall'insieme dei risultati di tutti gli studi citati sono nate due diverse scuole di pensiero: la prima, prevalente in USA, che prevede l'utilizzo della radiochemioterapia adiuvante come standard nei pazienti radicalmente operati per carcinoma del pancreas, e la seconda, prevalente in Europa (più influenzata dai risultati dello studio Espac-1), che utilizza la sola CT adiuvante.

Quindi anche presso il nostro centro, dopo un iniziale periodo in cui è prevalso l'impiego della RTCT postoperatoria (fino al 2005), seguendo il modello di comportamento "europeo" si è andato sempre più consolidando l'uso della chemioterapia come sola terapia adiuvante dopo chirurgia

radicale per neoplasia del pancreas.

L'obiettivo di questa tesi, è stato pertanto quello di confrontare i risultati in termini di OS, DFS e modalità di ripresa di malattia dei pazienti trattati con RTCT fino al 2005 (gruppo A) rispetto a quelli trattati con sola CT (gruppo B).

Il confronto retrospettivo tra popolazioni trattate in tempi diversi, è risultato fattibile in quanto anche per i pazienti del gruppo B sono stati eseguiti gli stessi esami diagnostici post-operatori e sono state adottate le stesse procedure chirurgiche previste per il gruppo A (come da un protocollo redatto ed approvato nel settembre 1998).

Inoltre negli anni esaminati 1999-2013, ha operato presso la nostra azienda ospedaliera, sempre lo stesso team multidisciplinare.

Unica differenza evidente riscontrata tra i due gruppi è la disomogenea distribuzione del PS postoperatorio: in particolare 16/57 pazienti del gruppo A avevano un $PS > 1$, rispetto a 0/63 del gruppo B.

Ciò è probabilmente legato al fatto che tutti i pazienti del gruppo A sono stati inclusi nel protocollo di trattamento (studio prospettico) dopo la chirurgia se rispondenti ai criteri di inclusione, mentre quelli del gruppo B sono stati selezionati in maniera retrospettiva con conseguente possibile introduzione di bias.

Tale diversa distribuzione di pazienti tra i due gruppi per quanto riguarda il PS, è importante in quanto molti Autori sostengono che il PS sia un fattore prognostico indipendente di OS e DFS (43) A riprova del fatto che nel gruppo B siano stati involontariamente inseriti pazienti con miglior PS rispetto al gruppo A, vi è anche il breve tempo medio intercorso tra la chirurgia e l'inizio della chemioterapia (di induzione o adiuvante) che è stato di 56 giorni nel gruppo B rispetto agli 82 giorni del gruppo A

Allo scopo di rendere i dati i più omogenei possibile, abbiamo pertanto confrontato i due gruppi di pazienti (A vs B) sia considerandone il totale (120) sia escludendo i 16 pazienti del gruppo A classificati come $PS > 1$.

Dalla sola analisi dei pazienti del gruppo B risulta subito evidente una mediana di sopravvivenza molto elevata (44 mesi) rispetto a quanto riportato in letteratura (10,12-13), mentre per i pazienti del gruppo A la mediana di sopravvivenza è risultata di 25 mesi ed è in linea con i più recenti lavori (14,18).

Estrapolando dal gruppo A i soli pazienti con $PS = 0-1$, la mediana di sopravvivenza raggiunge i 55 mesi.

La probabilità di sopravvivenza a 2 anni rimane nel complesso sovrapponibile tra i due gruppi, sia se confrontiamo il totale dei pazienti (61,5% vs 71,5% rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B), sia se analizziamo i soli pazienti con $PS = 0-1$ (71,3% vs 71,5 % rispettivamente nel gruppo A e

nel gruppo B) ($p=0.97$).

Le due curve tendono poi a separarsi fino a raggiungere a 5 anni una probabilità di sopravvivenza del 34,7% vs il 24% rispettivamente per il gruppo A e per il gruppo B.

Se considerati i soli pazienti con PS=0-1 del gruppo A, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 48.2% rimanendo quella del gruppo B al 24% ($p=0.14$).

Possiamo quindi affermare che non si evidenzia una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi in termini OS ma vi è comunque una tendenza ad un maggior numero di lungo sopravvissuti nel gruppo di radio-chemioterapia (gruppo A) rispetto al gruppo di sola CT (gruppo B). Tale differenza è molto più evidente se analizzata per i soli pazienti con PS=0-1 con un valore di OS doppio nel gruppo CT.

Per quanto riguarda la DFS a 2 e 5 anni questa è nettamente a favore dei pazienti del gruppo A con valori rispettivamente del 51% e del 41% vs il 33% e il 18% del gruppo B ($p=0.029$). Tale vantaggio in DFS del gruppo A è più marcato se consideriamo i soli pazienti con PS=0-1 (DFS a 2 e 5 anni rispettivamente del 60% e del 47 %); ($p=0.0006$).

Dall'analisi dei dati si evince che l'intervallo libero da malattia è significativamente più breve nel gruppo di pazienti trattati con sola chemioterapia adiuvante. Questo risultato concorda con alcuni lavori riportati in letteratura che dimostrano un miglior controllo locale di malattia nei pazienti con neoplasia del pancreas sottoposti a chirurgia radicale e trattati con RTCT adiuvante (6-9,14).

Nonostante questo svantaggio in DFS, nei pazienti del gruppo B, le percentuali di OS sono risultate simili fra i due gruppi con un valore a 2 anni migliore per il gruppo CT. Analizzando i risultati abbiamo constatato come tutti i pazienti del gruppo B, al momento della ripresa di malattia, indipendentemente dalla sede di ricaduta, siano stati sottoposti a chemioterapia di seconda linea con schedule a più farmaci (FOLFOX o FOLFOXIRI) mentre i pazienti del gruppo A, al momento della recidiva, sono stati sottoposti in genere ad una monochemioterapia a base di 5-FU.

L'impiego della polichemioterapia al momento della recidiva, potrebbe aver positivamente influenzato la storia naturale della malattia; due recenti lavori (45-46) hanno infatti dimostrato un vantaggio in OS nei pazienti con carcinoma pancreatico metastatico trattati con polichemioterapia vs solo gemcitabina pur con percentuali superiori di tossicità ematologica e gastroenterica.

In base a tali risultati potremmo concludere che nonostante una OS simile tra i due gruppi, i pazienti del gruppo A abbiano avuto una DFS più lunga e probabilmente una migliore qualità di vita, in quanto al momento della recidiva, sono stati trattati con una monochemioterapia e per periodi di tempo più limitati.

Al contrario i pazienti del gruppo B hanno presentato una DFS significativamente più breve e nel successivo intervallo di tempo fra la recidiva e l'exitus sono stati trattati con polichemioterapia che ha quindi richiesto sicuramente un maggior impegno da parte del paziente e potrebbe averne

condizionato la qualità di vita.

Infine il miglior controllo locale di malattia ottenuto con la RTCT (recidiva locale nel 28% e nel 41.3% dei casi rispettivamente per il gruppo A e per il gruppo B) oltre a prevenire le problematiche e la sintomatologia legate ad una ripresa locale di malattia, potrebbe aver influito anche sulla comparsa di malattia a distanza (63.1% vs 63.4% rispettivamente nel gruppo A e nel gruppo B). Entrambe le modalità di trattamento non sono state gravate da tossicità rilevanti. Più frequente è stata la tossicità ematologica di grado G3-G4 per il gruppo di pazienti trattati con sola Gemcitabina.

CONCLUSIONI

E' probabile che la RTCT consenta un migliore controllo di malattia sia locale che a distanza con una DFS significativamente superiore rispetto alla sola CT adiuvante.

Tuttavia l'utilizzo di seconde linee chemioterapiche con più farmaci consentirebbe un miglioramento della OS dopo recidiva ma potrebbe essere gravato da un peggioramento della qualità di vita (non oggetto di valutazione di questa tesi) o comunque comportare un maggiore impegno per il paziente (ad es. lunghi tempi di ospedalizzazione in relazione alla prognosi).

Considerata comunque l'efficacia della polichemioterapia di seconda linea evidenziata in questa tesi, si potrebbe ipotizzarne l'utilizzo anche in fase adiuvante in associazione alla radioterapia, soprattutto grazie alla disponibilità di moderne tecnologie radioterapiche che ci consentono di somministrare dosi più elevate al volume bersaglio senza un incremento della tossicità.

I risultati dello studio RTOG 0848 potrebbero confermare tale ipotesi.

Ad oggi, pur non essendoci livelli di evidenza tali da poter definire quale sia il trattamento standard dopo chirurgia radicale per carcinoma del pancreas, dai risultati di questa tesi si può concludere che il trattamento radio-chemioterapico adiuvante sia una valida scelta terapeutica.

Bibliografia

- 1)Woo SM**, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim YT, Yoon YB. *Survival and prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. Pancreas.* 2008 Jan;36(1):50-5. PMID: 18192881.
- 2)Micheli A**, Francisci S, Krogh V, Rossi AG; Crosignani P. *Cancer prevalence in Italian cancer registry areas: the ITAPREVAL study. ITAPREVAL Working Group. Tumori* 1999; 85: 309-369
- 3) Jemal A**, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics 2007. CA Cancer J Clin* 2007; 57 (1): 43-66.
- 4)Moertel CG**, Frytak S, Hahn RG, et al. *Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil. Cancer* 1981; 48:1705-1710.
- 5)Douglass HO Jr**, Stablein DM, Thomas PR. *An organized multi-institutional interdisciplinary evaluation of role of radiation therapy alone or combined with chemotherapy in treatment of adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. NCI Monogr.* 1988;(6):253-7.
- 6)GITSG**: *Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of the pancreatic cancer. Cancer* 59,2006- 2010,1987.
- 7)Klinkenbijn JH**, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, Arnaud JP, Gonzalez DG, de Wit LT, Hennipman A, Wils J. *Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg.* 1999 Dec;230(6):776-82; discussion 782-4.
- 8)Yeo CJ**, Abrams RA, Grochow LB et al. *Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. Ann Surg* 1997; 225(5): 621-623: discussion 31-33.
- 9)Vivek K. Mehta**, George A Fisher, James M Ford et al. *Adjuvant radiotherapy and concomitant 5-fluorouracil by protracted venous infusion for resected pancreatic cancer. J Radiat Oncol Biol Phys, Volume 48, Issue 5 Pages 1483-1487, 1 December 2000.*
- 10)Neoptolemos JP**, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, et al; *European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet.* 2001 Nov 10;358(9293):1576-85.
- 11)Koshy MC**, Landry JC, Cavanaugh SX, Fuller CD, Willett CG, Abrams RA, Hoffman JP, Thomas CR Jr. *A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 15;61(4):965-6.
- 12)Neoptolemos JP**, Stocken DD, Bassi C, et al: *Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. JAMA* 304:1073-81, 2010.
- 13)Oettle H**, Post S, Neuhaus P et al: *Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine vs observation in Patients*

Undergoing Curative-Intent resection of pancreatic cancer. A randomized controlled Trial. JAMA, 2007; 297;267-277.

14)Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al: Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 299:1019-26, 2008.

15)Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al: Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol* 18:1319-26, 2011.

16) Neoptolemos JP, More MJ, Cox TF et al, Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* .308(2):147-56. Jul 11 2012.

17)Berger AC, Winter K, Hoffman JP, et al: Five year results of US intergroup/RTOG 9704 with postoperative CA 19-9 ≤ 90 U/mL and comparison to the CONKO-001 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Nov 1; 84(3):191-7.

18)Hsu CC, Herman JM, Corsini MM, et al: Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(4):981-990.

19) Kooby DA, Gillespie TW, Liu Y, et al: Impact of adjuvant radiotherapy on survival after pancreatic cancer resection: an appraisal of data from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3634-3642.

20)RTOG 0848: A Phase IIR and A Phase III Trial Evaluating Both Erlotinib (Ph IIR) And Chemoradiation (Ph III) As Adjuvant Treatment For Patients With Resected Head Of Pancreas Adenocarcinoma

21)Douglass HO Jr, Stablein DM, Thomas PR. An organized multi-institutional interdisciplinary evaluation of role of radiation therapy alone or combined with chemotherapy in treatment of adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *NCI Monogr.* 1988;(6):253-7.

22)Dobelbower RR, Borgelt BB, Strubler KA, et al: Precision radiotherapy for cancer of the pancreas: Technique and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:1127-1133, 1980.

23)Brasiūniene B, Juozaityte E. The effect of combined treatment methods on survival and toxicity in patients with pancreatic cancer. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(9):716-25.

24) Reese AS, Lu W, Regine WF Utilization of intensity-modulated radiation therapy and image guided radiation therapy in pancreatic cancer: is it beneficial? *Semin Radiat Oncol.* 2014 Apr;24(2):132-9.

25)Koong AC, Le QT, Ho A, Fong B, Fisher G, Cho C, Ford J, Poen J, Gibbs IC, Mehta VK, Kee S, Trueblood W, Yang G, Bastidas JA. Phase I study of stereotactic radiosurgery in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat* 58 (04): 1017-21 15 Mar 2014.

26). Koong AC, Christofferson E, Le QT, Goodman KA, Ho A, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Greco R, Norton J, Yang GP. Phase II study to assess the efficacy of conventionally fractionated radiotherapy followed by a stereotactic radiosurgery boost in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Oct 1; 63(2):320-3-44.

- 27) **Schellenberg D**, Goodman KA, Lee F, Chang S, Kuo T, Ford JM, Fisher GA, Quon A, Desser TS, Norton J, Greco R, Yang GP, Koong AC. Gemcitabine chemotherapy and single-fraction stereotactic body radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Nov 1; 72(3):678-86
- 28). **Hoyer M**, Roed H, Sengelov L, Traberg A, Ohlhuis L, Pedersen J, Nellemann H, Kiil Berthelsen A, Eberholst F, Engelholm SA, von der Maase H. Phase II study on stereotactic radiotherapy of locally advanced pancreatic carcinoma. *Radiother Oncol* 2005 Jul; 76(1):48-53.
- 29) **Mahadevan A**, Shanmugam L, Kaplan I, Brennan D, Lu X, Pleskow D, Vollrner C, Callery M. Fractionated radiosurgery for pancreas cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 Nov 1; 69(3):S307
- 30) **Parikh SD**, Burton SA, Heron DE, Zeh HJ, Moser AJ, Bahary N, Lembersky B, Ozhasoglu C, Quinn A. Stereotactic radiosurgery in patients with resected pancreatic carcinomas with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep 1; 72(1 suppl):S272-3-3.
- 31). **Lominska CE**, Nasr NM, Silver NL, Gagnon GJ. Salvage stereotactic radiosurgery for locally recurrent previously irradiated pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Sep 1; 72(1 suppl):S276).
- 32) **Milano MT**, Chmura SJ, Garofalo MC, Rash C, Roeske JC, Connell PP, Kwon OH, Jani AB, Heimann R. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Jun 1; 59(2):445-53.
- 33). **Brown MW**, Ning H, Arora B, Albert PS, Poggi M, Camphausen K, Citrin D. A dosimetric analysis of dose escalation using two intensity-modulated radiation therapy techniques in locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 May 1; 65(1):274-83).
- 34) **Bonadonna G**, *Medicina Oncologica*, VII edizione, Masson, 2003 pp 583-677.
- 35) **Lawrence TS**, Chang EY, Hahn TM, et al. Radiosensitization of pancreatic cancer cells by 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Mar 1; 34(4):867-72.
- 36) **Mason KA**, Milas L. Hunter NR et Al: maximizing therapeutic gain with gemcitabine and fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:1125-1135, 1999.
- 37) **Casper ES**, Green MR, Kelsen DP, Heelan RT, Brown TD, Flombaum CD, Trochanowski B, Tarassoff PG. Phase II trial of gemcitabine (2,2'-difluorodeoxycytidine) in patients with adenocarcinoma of the pancreas. *Invest New Drugs*. 1994; 12(1):29-34
- 38) **Carmichael J**, Fink U, Russell RC, Spittle MF, Harris AL, Spiessi G, Blatter J. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1996 Jan; 73(1):101-5.
- 39) **Karasek P**, Skacel T, Kocakova I, Bednarik O, Petruzelka L, Melichar B, Bustova I, Spurny V, Trason T. Gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a prospective observational study. *Expert Opin Pharmacother*. 2003 Apr; 4(4):581-6. Review.
- 40) **Rothenberg ML**, Abbruzzese JL, Moore M, Portenoy RK, Robertson JM, Wanebo HJ. A rationale for expanding the endpoints for clinical trials in advanced pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996 Aug 1; 78(3

Suppl):627-32. Review.

41)Burriss HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2403-13.

42)Von Hoff DD, Goodwin AL, Garcia L. Advances in the treatment of patients with pancreatic cancer: improvement in symptoms and survival time. The San Antonio Drug Development Team. *Br J Cancer.* 1998;78 Suppl 3:9-13. Review.

43)Tass F, Sen F. et al, Performance status of patients is the major prognostic factor at all stages of pancreatic. cancer *JCO* 18(5):839-46. October 2013.

44) Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-2303.

45)Reni M, Bonetto E, Panucci MG, et al: Final results of phase II trial of a PEFG (cisplatin, epirubicin, fluorouracil, gemcitabine) regimen after surgery for pancreatic adenocarcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004: A90.

46) Conroy T, Gavaille C, Samalin E, Ychou M, Ducreux M.The role of the FOLFIRINOX regimen for advanced pancreatic cancer. *Curr. Oncol. Rep*2013 Apr;15(2):182-9.

Ringraziamenti

E sempre difficile scrivere dei ringraziamenti per vari motivi.

Il primo, perché in tantissimi hanno contribuito a formare la persona che sono oggi ed è impossibile elencarli tutti, il secondo perché, anche con l'enorme gioia di tagliare un traguardo importante come la specializzazione, si ha sempre paura di perdere qualcosa, ad esempio i colleghi di questi ultimi cinque anni, gli amici specializzandi, la stessa routine di una esperienza che ha rappresentato una parte di vita fondamentale. Il tempo è volato come sempre e mi sembra ieri quando timidamente mi affacciavo a questa nuova esperienza.

Vorrei innanzitutto ringraziare il dr A. Sainato per l'aiuto, la pazienza e la disponibilità profusi per la stesura di questa tesi e per avermi consigliato e aiutato durante tutto l'arco della specializzazione. Questo percorso non sarebbe stato così bello senza la sua presenza.

Ringrazio inoltre il dr Vasile per avermi fornito i dati necessari per portare a termine la tesi. Un ringraziamento a tutti i colleghi strutturati per gli insegnamenti ricevuti e un grazie mille al Dr Ursino e alla dr.ssa Fatigante per la lode all'ultimo esame di profitto. Un sentito grazie anche al Prof. Caramella, che sta egregiamente dirigendo la nostra Scuola di Specializzazione dal percorso un po' travagliato, per non avermi fatto sentire troppo orfana e al Prof Cionini per l'opportunità di lavoro che mi sta offrendo. Spero di aver dato a tutti voi delle conferme e di essere stata all'altezza di quanto mi è stato chiesto di fare, di certo l' impegno e la passione da parte mia non sono mancati. Un ringraziamento speciale ai miei compagni specializzandi che più di tutti mi hanno "sopportato e supportato" e soprattutto un grazie a Valentina, Patrizia e Paola che sono diventate amiche oltre che colleghe. Ultimo ma non ultimo grazie al Dr Matteucci che è stato un punto di riferimento fisso in questi 5 anni. Ovunque il lavoro e la vita mi porteranno resterete tutti nel mio cuore anche se spero davvero di poter continuare a collaborare con tutti voi.

Un P.S. Doveroso: Grazie alla mia famiglia per il supporto morale ed economico, nonna Angela non fare scherzi e rimettiti presto.

Grazie al mio fidanzato e agli amici più cari che hanno reso più lieve questo percorso non sempre facile.

Luna Cernusco

Pisa, 10.07.2014