



## **TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA PANCREATICA LOCALMENTE AVANZATA**

### **Comitato estensore**

Irene Alabiso, Giovanna Bellotti, Stefania Cerutti, Anna De Luca,  
Francesco Leone, Vincenzo Ricci

### **Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas e delle Vie Biliari**

### **Partecipanti:**

Irene Alabiso, Marco Francesco Amisano, Vincenzo Arena, Elia Armellini, Marco Ballarè,  
Giovanna Bellotti, Elena Berrino, Donata Campra, Stefania Cerutti, Stefano Giaccardi,  
Daniele Giordano, Anna De Luca, Serena Langella, Alessandro Lavagna, Francesco Leone,  
Annalisa Macera, Donatella Marino, Oliviero Ostellino, Donatella Pacchioni, Eraldo Personnetaz,  
Luca Portigliotti, Ferruccio Ravazzoni, Vincenzo Ricci, Raffaele Romito, Paola Salacone,  
Mauro Santarelli, Stefano Silvestri, Beatrice Silvia, Pietro Sozzi, Rosella Spadi, Antonio Trogu

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nella “malattia pancreaticata resecabile” rimane controverso. In una recente metanalisi pubblicata da Zhan et al. nel 2017 gli autori hanno considerato 14 studi clinici sulla terapia neoadiuvante del paziente con adenocarcinoma del pancreas resecabile per un totale di 616 pazienti.

La sopravvivenza globale era di 17.76 mesi e variava da 25.29 mesi per coloro che venivano resecati a 8.82 mesi per i non resecati. (1)

Per la limitata disponibilità di dati e la necessità di utilizzare metodi diagnostici invasivi necessari per la diagnosi istologica, considerando soprattutto il potenziale rischio di progressione tumorale durante la terapia neoadiuvante, il trattamento neoadiuvante viene al momento considerato con cautela nei pazienti con tumori resecabili.

Aileen Deng et al, hanno presentato all'ASCO 2018 i risultati di uno studio retrospettivo di 23576 pazienti sottoposti affetti da carcinoma del pancreas in stadio clinico precoce (I e II stadio).

In questo studio, i pazienti con malattia pancreaticata resecabile all'esordio sottoposti a trattamento chemioterapico neoadiuvante e successivo adiuvante, presentavano una prolungata sopravvivenza rispetto ai pazienti sottoposti esclusivamente ad un trattamento chemioterapico neoadiuvante o adiuvante (mOS 31.3 verso 26.2 verso 26.5 mesi, rispettivamente; log-rank  $p < 0.0001$ ). (2)

All'ASCO2018 sono stati presentati i risultati preliminari dello studio di fase III PREOPANC-1, che valuta l'efficacia del trattamento chemioradioterapico preoperatorio nei pazienti con adenocarcinoma pancreatico resecabile e borderline resectable.

I pazienti sono stati randomizzati ad essere sottoposti a un trattamento chirurgico up-front (braccio A) seguiti da trattamento chemioterapico adiuvante con Gemcitabina oppure ad un trattamento chemio-radioterapico per 10 settimane seguito dopo l'intervento chirurgico da un trattamento chemioterapico adiuvante (braccio B).

Dei 246 pazienti inclusi, 127 sono stati arruolati nel braccio A e 119 nel braccio B di trattamento. La sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, non ha raggiunto la significatività statistica (17.1 vs 13.7 mesi; HR 0.74;  $p = 0.074$ ).

E' stata invece raggiunta la significatività statistica in seguito alla analisi per sottogruppi, con una OS mediana superiore al sottogruppo di pazienti del braccio B sottoposto a chirurgia radicale R0 (42.2 vs 16.8 mesi).

Tale vantaggio a favore del trattamento chemioradioterapico preoperatorio è stato confermato anche agli endpoint secondari: R0 resection rate (63% vs 31%,  $p < 0.001$ ), una DFS mediana (9.9 vs 7.9 mesi; HR 0.71;  $p = 0.023$ ), DMFI (intervallo libero da metastasi a distanza) mediana (18.4 vs 10.6 mesi; HR 0.71;  $p = 0.013$ ) e LRFI (intervallo libero da recidiva locoregionale) mediana (11.8 vs non raggiunta; HR 0.55;  $p = 0.002$ ); il tasso di resezione raggiunto nel gruppo A corrispondeva al 72% rispetto al 62% del gruppo B ( $p = 0.15$ ). (3)

La “malattia borderline resectable” si caratterizza per un elevato rischio di resezioni non radicali in caso di esplorazione chirurgica e di recidiva precoce dopo intervento chirurgico.

Nella metanalisi di Tang et al è stata eseguita una revisione sistematica di 18 studi clinici, comprendenti 959 pazienti, riguardanti i trattamenti neoadiuvanti (chemioterapia +/- radioterapia) in pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas borderline resectable.

Il 65.3% dei pazienti è stato sottoposto ad intervento chirurgico con il 57.4% di resezioni R0. La sopravvivenza mediana globale è stata pari a 17.9 mesi, e rispettivamente a 25.9 mesi e 11.9 mesi nei gruppi di pazienti sottoposti o meno a chirurgia.(4)

Gli autori concludono che i pazienti con malattia borderline resectable sottoposti a trattamento neoadiuvante presentano percentuali di resezioni R0 simili a quelle dei pazienti con malattia resecabile alla diagnosi con sopravvivenze paragonabili. I regimi di chemioterapia sono stati variabili con utilizzo di FOLFIRINOX in 4 studi, monoterapia con gemcitabina, 5-fluorouracile o capecitabina in 7 studi, altre combinazioni nei rimanenti studi.

Nel lavoro viene evidenziato come un trattamento con FOLFIRINOX si associ ad una maggiore probabilità di resezione chirurgica (72%) ma anche a maggiore tossicità. Pertanto un trattamento chemioterapico preoperatorio può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. (4)

Molti pazienti con “malattia localmente avanzata non resecabile” (locally advanced pancreatic cancer, LAPC) beneficiano di derivazione palliativa dell'ostruzione intestinale o biliare, seguita da chemioterapia esclusiva o da chemioradioterapia.

Nella malattia localmente avanzata il trattamento chemioterapico sistemico può consentire il controllo locale di malattia e prevenire lo sviluppo di metastasi a distanza; l'impiego della chemioradioterapia può contribuire al miglior controllo locale. In alcuni casi può essere riconsiderata l'opzione chirurgica dopo la chemio/chemioradioterapia.

Per quanto riguarda la chemioterapia sistemica per il trattamento della malattia localmente avanzata, si fa riferimento agli schemi comunemente utilizzati per la malattia avanzata, da scegliere sulla base delle condizioni cliniche del paziente (regime FOLFIRINOX, combinazione di nab-paclitaxel e gemcitabina o sola gemcitabina).

L'utilizzo della chemioradioterapia nella malattia localmente avanzata è controverso. Il ruolo della chemioradioterapia è stato inizialmente valutato in un trial del GITSG, dove la combinazione di 5FU e una radioterapia *split-course* (dose totale-DT- 4000 cGy) era comparata con radioterapia da sola o con l'associazione di 5FU e una radioterapia con DT 6000 cGy. L'associazione della chemioterapia e radioterapia *split-course* ha ottenuto un raddoppio della sopravvivenza assoluta mediana rispetto alla radioterapia da sola (42.2 vs 22.9 mesi) (5)

Diversi studi di fase II hanno valutato la chemioterapia *upfront* seguita da chemioradioterapia. Un'analisi retrospettiva degli studi GERCOR indica che la chemioterapia in prima istanza possa essere una strategia condivisibile.(6)

I pazienti che ottengono un importante *downstaging* possono essere indirizzati ad un approccio chirurgico, anche se esistono pochi dati a supporto. I pazienti che ottengono una risposta alla terapia di "conversione" hanno sopravvivenze simili a quelli resecabili *ab initio*.

Lo studio fase III FFCD/SSRO ha randomizzato 119 pazienti con LAPC a ricevere o RT (60 Gy) concomitante a chemioterapia con 5FU e cisplatino o sola chemioterapia con gemcitabina, mostrando vantaggio in sopravvivenza (OS) significativo per il braccio con sola gemcitabina (13.0 mesi vs 8.6 mesi,  $p=0.03$ ) (7). In questo studio si segnala una maggiore tossicità registrata nel braccio di combinazione, in gran parte correlata all'elevata dose di radioterapia. Invece nel trial di fase III ECOG 4201 ha randomizzato 74 pazienti affetti da LAPC in due bracci, di cui uno con RT (50.4 Gy) + gemcitabina seguito da mantenimento con gemcitabina e l'altro con sola gemcitabina. Un vantaggio di sopravvivenza è stato riportato con la combinazione chemio-radioterapia. (11.1 mesi vs 9.2 mesi,  $p = 0.034$ ) (8)

Lo studio clinico multi-istituzionale LAP-07 è stato il primo di fase III che confrontava la chemioterapia neoadiuvante seguita da CRT concomitante. 442 pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapia neoadiuvante con gemcitabina associata o meno ad erlotinib (100 mg/die) per 4 mesi seguita, se SD o RP, da chemioterapia per altri due mesi vs CRT concomitante (dose radiante totale: 54 Gy e capecitabina 1600 mg/m<sup>2</sup>. Nessuna differenza in OS tra CRT concomitante con capecitabina vs la sola chemioterapia (16,5 vs 15,3 mesi,  $p=0,83$ ).

Lo studio non ha dimostrato un beneficio significativo in sopravvivenza dall'aggiunta della RT, benché abbia portato ad una riduzione del tasso di progressione locale.(9)

Per quanto riguarda il tipo di chemioterapia da associare alla radioterapia (gemcitabina o 5-FU/capecitabina) le evidenze sono limitate. L'unico dato prospettico deriva dallo studio randomizzato di fase II SCALOP, in cui 74 pazienti con malattia stabile o in risposta dopo tre mesi di chemioterapia con gemcitabina + capecitabina sono stati randomizzati a ricevere RT (50.4 Gy) in associazione a capecitabina (830 mg/m<sup>2</sup> BID) o a gemcitabina (300 mg/m<sup>2</sup> settimanale).

Un vantaggio significativo in sopravvivenza libera da progressione (PFS), endpoint primario dello studio, non è stato dimostrato. Un trend verso un beneficio in sopravvivenza globale è stato invece osservato nel braccio con capecitabina + RT, anche se non statisticamente significativo (17.6 mesi vs 14.6 mesi di gemcitabina + RT, con HR 0.68, p=0.185). Per quanto riguarda il profilo di tossicità, sia ematologica che non-ematologica, questo è risultato favorevole al braccio con la capecitabina (10)

Dati più consistenti sono invece disponibili sulla sicurezza ed efficacia di gemcitabina e nab-paclitaxel nel trattamento di I linea del LAPC, soprattutto alla luce della presentazione dei risultati aggiornati dello studio multicentrico di fase II a braccio singolo denominato LAPACT, presentato all'ASCO GI 2018. In questo studio sono stati arruolati 107 pazienti con LAPC, sottoposti a sei cicli con gemcitabina e nab-paclitaxel, al termine dei quali, in assenza di progressione, seguiva una seconda fase di trattamento a scelta dello sperimentatore (proseguimento della chemioterapia, chemio-radioterapia o chirurgia).

Dei 46 pazienti (43%) che hanno proseguito con la seconda fase dello studio, 13 hanno continuato la chemioterapia, 17 sono stati sottoposti a chemio-radioterapia e 16 a resezione chirurgica (R0, n = 7; R1, n = 9). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario con un tempo mediano al fallimento terapeutico (TTF) pari a 8,6 mesi. L'ORR è risultato del 32% e la OS a 12 mesi pari al 72%. Il profilo di tossicità è risultato accettabile. I risultati di questo studio sono quindi incoraggianti ed andranno confermati da studi di fase III.(11)

Pertanto i pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile vengono trattati con chemioterapia sistemica, con riferimento agli schemi utilizzati nella malattia avanzata, seguita, dopo i primi 4-6 mesi di chemioterapia, da chemioradioterapia concomitante a capecitabina o gemcitabina, di consolidamento.

Quindi ogni singolo caso clinico andrebbe valutato in sede multidisciplinare (GIC) prima di iniziare un trattamento e successivamente dopo ogni rivalutazione strumentale di malattia, in modo da definire un iniziale giudizio di resecabilità da parte del chirurgo e stabilire l'iter successivo dopo periodico confronto multidisciplinare tra oncologo, chirurgo e radioterapista.

## **RACCOMANDAZIONI**

- Il trattamento neoadiuvante nella “malattia pancreaticata resecabile”, sulla base di risultati promettenti ma ancora preliminari, dovrebbe essere considerato all'interno di protocolli osservazionali e studi clinici.
- Nel trattamento della malattia localmente avanzata, si fa riferimento agli schemi comunemente utilizzati per la malattia avanzata, da scegliere sulla base delle condizioni cliniche del paziente (regime FOLFIRINOX, combinazione di nab-paclitaxel e gemcitabina o sola gemcitabina).
- La scelta del tipo di trattamento primario (polichemioterapia, chemioradioterapia, polichemioterapia seguita da chemioradioterapia, intervento chirurgico) deve essere effettuato in base a criteri clinici (paziente sintomatico) e radiologici (potenziale resecabilità della malattia) e discusso all'interno dei GIC.
- Per quanto riguarda il tipo di chemioterapia da associare alla radioterapia la capecitabina ha dimostrato un trend verso un beneficio in sopravvivenza globale con un miglior profilo di tossicità rispetto alla gemcitabina.
- Al di fuori dell'arruolamento in trials clinici, la strategia terapeutica dovrebbe prevedere una chemioterapia iniziale per 4-6 mesi seguita, nei pazienti che non progrediscono, da una eventuale chemio-radioterapia preferibilmente con l'impiego della capecitabina.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Zhan HX, Xu JW, Wu D, et al: Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. *Cancer Med*, 2017.
2. Aileen Deng, Chun Wang, Steven J. Cohen et al Prognosis of resectable pancreatic cancer based on systemic therapy sequence and regimen: An NCDB analysis *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 4120).

3. Geertjan Van Tienhoven, Eva Versteijne, Mustafa Suker et al Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr LBA4002).
4. Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. Pancreatology. 16:28-37, 2016.
5. 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: The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 48: 1705-10, 1981.
6. Huguet F, Girard N, Guerche CS, et al: Chemoradiotherapy in the management of locally advanced pancreatic carcinoma: a qualitative systematic review. J Clin Oncol 27: 2269-77, 2009.
7. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. Ann Oncol. 2008; 19(9):1592-9.
8. Loehrer PJ Sr, Feng Y, Cardenas H et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. J Clin Oncol. 2011;29(31):4105-12.
9. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. JAMA 2016 May 3;315(17):1844-53.
10. Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2013;14(4):317-26.
11. Hammel P, Lacy J, Portales F et al. Phase II LAPACT trial of nab-paclitaxel (nab-P) plus gemcitabine (G) for patients with locally advanced pancreatic cancer (LAPC). J Clin Oncol 36, 2018 (suppl 4S; abstr 204).