



TRATTAMENTO ADIUVANTE DELLA NEOPLASIA PACREATICA

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

La sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da neoplasia del pancreas è pari a 5-8 mesi con una OS a 5 anni del 5% in tutti gli stadi. Allo stato attuale l'unico trattamento che permette un prolungamento della sopravvivenza e la potenziale guarigione è la resezione chirurgica radicale, fattibile in solo il 10-20% dei pazienti alla diagnosi (1).

La sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas operato radicalmente è di 12-15 mesi; in questi pazienti la sede più frequente di ricaduta è a livello addominale, loco regionale, epatico e/o peritoneale.

I principali fattori prognostici negativi indicativi di un maggior rischio di ripresa di malattia e di una ridotta OS sono, oltre alla radicalità della resezione chirurgica, l'alto grading istologico (G3) e lo stadio linfonodale (pN+); le dimensioni tumorali (pT 3-4 stage), invece, presentano un significato prognostico all'analisi univariata che non viene confermato all'analisi multivariata (2).

Negli studi più recenti è stato definito il parametro "Lymph node ratio" (LNR), ovvero il rapporto fra il numero di linfonodi positivi e il numero totale di linfonodi reperiti, permettendo quindi di tener conto sia dell'estensione di malattia, che dell'adeguatezza della linfoadenectomia.

In tutte le neoplasie del tratto gastroenterico, incluso il pancreas, il LNR assume un ruolo prognostico indipendente nella categoria di pazienti pN+, permettendo quindi di considerare nei pazienti con positività linfonodale il ruolo dell'adeguatezza chirurgica in termini di staging linfonodale. (3)

Il primo studio che ha evidenziato un beneficio dal trattamento post-operatorio è stato quello del GITSG (4, 5), che dimostrava su 43 pazienti una OS doppia in pazienti sottoposti a RT + 5FU bolo rispetto al braccio di controllo (OS 20 m vs 11 m ($p = 0.03$)). Fra gli studi successivi quelli di maggior rilievo sono stati ESPAC-1, CONKO-001 ed ESPAC-3.

Lo studio ESPAC-1 è un studio con disegno fattoriale 2x2 nel quale venivano confrontati su un totale di 289 pazienti i sottogruppi sottoposti a CT con 5-FU vs quelli non sottoposti a chemioterapia, sia quelli sottoposti a chemio radioterapia vs i pazienti non trattati con RT postoperatoria. (6) I risultati dello studio hanno confermato un vantaggio statisticamente significativo nei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante in termini di OS (20.1 vs 15.5 mesi $p=0.009$), mentre hanno evidenziato una riduzione della OS nei pazienti trattati con RT (mOS = 15.9 vs 17.9 mesi ($p=0.05$)), dato controverso che è stato spiegato con l'applicazione di tecniche radioterapiche non ottimali. (7,8)

Ulteriore studio è il CONKO-001, uno studio di fase III condotto su 368 pazienti (con adenocarcinoma duttale in stadio I-III, R0-R1, CA 19-9 postoperatorio inferiore a 2.5 volte il limite superiore del laboratorio e Karnofsky di almeno 50) che sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia adiuvante con Gemcitabina per 6 mesi vs sola osservazione; nei pazienti sottoposti a CT adiuvante è stato confermato un prolungamento della OS statisticamente significativo (13,4 vs 6,7 mesi, $p < 0,001$) con un incremento a 5 anni del 12%. (9,10)

Lo studio di fase III ESPAC-3, condotto su 1088 pazienti, ha confermato l'equivalenza in termini di prolungamento di OS fra Gemcitabina e 5-FU (23,6 vs 23 mesi, $p = 0,39$), evidenziando una minore tossicità nel primo gruppo di trattamento. (11)

Lo studio ESPAC-4 ha randomizzato 732 pazienti a ricevere terapia adiuvante con gemcitabina associata a capecitabina vs sola gemcitabina; con un follow-up mediano di 43,2 mesi lo studio evidenzia un m OS di 28 mesi per il braccio sperimentale e di 25.5 mesi per il controllo (HR 0.82; $p = 0.032$) e supporta l'utilizzo della combinazione di gemcitabina con capecitabina .

Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono sovrapponibili in entrambi i gruppi, anche se un numero maggiore di eventi relativi a syndrome mano-piede e diarrea si sono manifestati nel gruppo di pazienti sottoposti alla doppietta di farmaci (12).

Lo studio PRODIGE 24/CCTG PA.6 (13) ha arruolato 493 pazienti (età mediana di 63 anni per il gruppo ricevente mFOLFIRINOX e di 64 anni per il gruppo ricevente gemcitabine) operati per adenocarcinoma duttale pancreatico (resezione R0 o R1; ECOG < 2), che sono stati randomizzati a ricevere FOLFIRINOXm ogni 2 settimane per 12 cicli o gemcitabina per 6 cicli (1,8, 15/28 giorni).

Il regime FOLFIRINOX modificato consisteva al giorno 1 di oxaliplatino (85 mg/mq), acido folico 400 mg /mq, irinotecan 150 mg/mq , seguiti da 5-FU in IC per 46 ore (1200 mg/mq/die).

L'endpoint primario dello studio PRODIGE 24/CCTG PA.6 era la DFS. Dopo un follow-up mediano di 33,6 mesi, i pazienti trattati con FOLFIRINOXm hanno avuto una DFS mediana di 21,6 mesi rispetto ai 12,8 mesi con gemcitabina (HR: 0,58; IC95%: 0,46-0,73; $p < 0,001$). La DFS a 3 anni è stata del 39,7% con la FOLFIRINOXm e del 21,4% con gemcitabina. Oltre al miglioramento dell'OS mediana, un endpoint secondario dello studio, FOLFIRINOXm ha dimostrato un tasso di OS maggiore a 3 anni (63,4% vs 48,6%), mentre la sopravvivenza globale (OS) mediana è stata, di FOLFIRINOXm rispetto a gemcitabine di 54,4 vs 35,0 mesi, pari a una riduzione del rischio di morte del 36% (HR: 0,64; IC95%: 0,48-0,86; $p = 0,003$).¹

Per quanto riguarda la tossicità, FOLFIRINOXm aveva percentuali più elevate di eventi avversi di grado 3 o 4 rispetto a gemcitabina, rispettivamente, per diarrea (18,6 vs 3,7%), fatigue (11,0% vs 4,6%), vomito (5,0% vs 1,2%) e mucosite (2,5% vs 0%), neuropatia sensoriale periferica (9,3% vs 0%).

Nel braccio gemcitabina, l'incidenza di eventi avversi di grado 3/4 è risultata maggiore per la trombocitopenia (4,5% vs 1,3%) e la neutropenia febbrile (3,7% vs 2,9%).

Pertanto FOLFIRINOXm potrebbe e dovrebbe essere considerato il nuovo standard terapeutico nel setting adiuvante per pazienti selezionati (buon performance status, adeguata funzionalità ematologica e renale, assenza di neuropatia periferica o eventi ischemici cardiaci).

Conclusioni

- Il trattamento adiuvante deve essere proposto ai pazienti che hanno subito una resezione R0 e R1, non sottoposti a trattamento preoperatorio, con diagnosi di Adenocarcinoma duttale tenendo conto dell'età, delle comorbidità e del performance status del paziente.
- La chemioterapia sistemica è il trattamento adiuvante standard, da iniziarsi entro 8 settimane dall'intervento chirurgico per una durata di 6 mesi
- L'associazione di capecitabina e gemcitabine è da preferire in assenza di contrindicazioni e tossicità; alternativamente si può proporre gemcitabina in monoterapia.
- Il regime FOLFIRINOX modificato potrebbe rappresentare il nuovo standard terapeutico in pazienti selezionati.
- La chemio radioterapia può essere proposta nei casi ad alto rischio di ripresa locale di malattia (residuo microscopico di malattia, margini di resezione positivi e interessamento linfonodale), preferibilmente in studi clinici controllati.

Bibliografia

1. Castellanos et al Treatment of early-stage pancreatic cancer. *Oncology* 2011 Feb;25(2):182-9.
2. Miller et al, Review of adjuvant radiochemotherapy for resected pancreatic cancer and results from Mayo clinic for the 5th JUCTS symposium, *Int J Radiation Oncology* 2009: 75 (2); 364-8.
3. Petrelli et al, The emerging issue of ratio of metastatic to resected lymph nodes in gastrointestinal cancers: An overview of literature *Eur J Surg Oncol* 2011 Aug 13 (Epub ahead of print).

4. Gastrointestinal Tumor Study Group, Kalser et al., Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903.
5. Moertel 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* 1981 Oct 15;48(8):1705-10.
6. Neoptolemos et al European Study Group for Pancreatic Cancer (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New Engl J Med* 350(12): 1200–1210.
7. Crane et al., Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2713-5.
8. Koshy et al., A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):965-6.
9. Oettle et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297(3):267-277.
10. Neuhaus et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) ASCO MEETING ABSTRACTS Aug 18, 2008:LBA4504.
11. Neoptolemos et al, Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial, *JAMA* 2010 (304) 10: 1073-81.
12. Khorana et al, Potentially curable pancreatic cancer; ASCO clinical practice guideline update; *JCO* 2017 Jul 10;35(20):2324-2328.
13. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al; CCTG and the UNICANCER-GI/PRODIGE Group. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. Presented at: 2018 ASCO Annual Meeting; June 1-5, 2018; Chicago, IL. Abstract LBA4001. meetinglibrary.asco.org/record/159164/abstract.