TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA PANCREATICA METASTATICA

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 Personnettaz, Luca Portigliotti, Ferruccio Ravazzoni, Vincenzo Ricci, Raffaele Romito, Paola Salacone, Mauro Santarelli, Stefano Silvestri, Beatrice Silvia, Pietro Sozzi, Rosella Spadi, Antonio Trogu

La maggior parte dei tumori pancreatici si presenta metastatico all'esordio. Al momento della diagnosi i pazienti presentano spesso un ricco corteo sintomatologico caratterizzato da dolore, nausea e vomito, astenia, anoressia, dimagrimento, ittero, disturbi dell'alvo, anemia e malessere generale.

Gli obiettivi primari del trattamento sono pertanto rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza e dal controllo dei sintomi correlati alla malattia.

Ancor prima considerare l'inizio di un trattamento chemioterapico, i pazienti affetti da neoplasia pancreatica metastatica richiedono interventi mirati al contenimento dei sintomi, quali l'ostruzione biliare o duodenale, la malnutrizione e il dolore.

Per quanto riguarda la chemioterapia, non sono molti gli schemi che si sono dimostrati attivi.

Due studi randomizzati hanno dimostrato che il trattamento chemioterapico migliora significativamente la sopravvivenza quando confrontato con la migliore terapia di supporto[1,2].

Il farmaco cardine è da sempre la gemcitabina, fin da quando, nel 1997, ha dimostrato un vantaggio in *clinical benefit* e sopravvivenza rispetto al 5-fluorouracile[3].

Quando impiegata da sola, la gemcitabina è in grado di indurre una risposta obiettiva in circa il 10% dei casi, con una stabilizzazione di malattia nel 20-40% dei pazienti trattati.

Confrontata in un trial di fase III con il 5-fluorouraile su pazienti con malattia in stadio II, III o IV e Karnofsky performance status di 70 o inferiore, nel 70% circa dei casi è stata in grado di ottenere un modesto, ma significativo miglioramento della sopravvivenza (5.65 vs 4.42 mesi) con un significativo vantaggio sul beneficio clinico valutato attraverso la variazione di 3 parametri: dolore, performance status ed incremento ponderale[4].

Riguardo la migliore modalità di somministrazione, in uno studio randomizzato di fase III, la somministrazione di gemcitabina alla dose fissa di 10 mg/m^2/min (1500 mg/m2) non ha ottenuto alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla somministrazione alla dose di 1000 mg/m^2[5].

Numerosi sono stati gli studi che hanno valutato i regimi di associazione della gemcitabina con altri chemioterapici (irinotecan, 5 fluorouracile, cisplatino, oxaliplatino e capecitabina).

Nonostante il miglioramento del tasso di risposte obiettive e della PFS, non è mai stato osservato alcun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza, tranne in analisi di sottogruppo non precedentemente pianificate nei pazienti con PS 90-100.

Tre diverse metanalisi[6] hanno evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza per i regimi di combinazione rispetto alla gemcitabina da sola, in particolar modo l'associazione di capecitabina/ gemcitabina e di cisplatino/ gemcitabina. Tuttavia la riduzione del rischio di morte (HR > 0.85) era di modesta entità e di discutibile significatività clinica.

Anche il limitato vantaggio di 12 giorni in sopravvivenza mediana raggiunto dall'associazione di erlotinib/gemcitabina rispetto alla gemcitabina in monochemioterapia valutato in un grosso studio randomizzato di fase III, pur essendo stato recepito dalle autorità regolatorie, non ha determinato una modifica nella pratica clinica[7] per la limitata rilevanza del risultato, peraltro completamente negativo nel setting localmente avanzato[8].

Un più significativo miglioramento nel trattamento della malattia metastatica è stato evidenziato dal risultato dello studio francese PRODIGE, randomizzato di fase III, che ha confrontato lo schema FOLFIRINOX rispetto alla gemcitabina da sola[9].

Lo schema a più farmaci ha dimostrato un vantaggio in termini di PFS (6.4 mesi versus 3.3 mesi; p<0.0001) e di OS (11.1 mesi versus 6.8 mesi; 1-y OS 48.4% versus 20.6% p<0.0001) rispetto alla gemcitabina in pazienti con tumore metastatico ed età ≤70 anni.

Va sottolineato però che i pazienti arruolati nello studio erano molto selezionati, con ECOG PS 0 o 1, e livelli di bilirubina nella norma o poco al di sopra. Inoltre, il numero di tumori della testa del pancreas era limitato, così come i pazienti con stent posizionato nelle vie biliari e, in ultimo, sono stati necessari 4 anni perché 48 centri arruolassero 342 pazienti.

Anche la tossicità riportata non è da sottovalutare, sia extra-ematologica (astenia 23%; vomito 15%; diarrea 13%; neuropatia periferica 9%), sia ematologica (45.7% neutropenia; 5.4% neutropenia febbrile; 9.1% trombocitopenia). Non ci sono state morti tossiche.

Nonostante la tossicità significativa, meno pazienti nel gruppo trattato con FOLFIRINOX hanno manifestato un peggioramento della qualità di vita a 6 mesi rispetto al gruppo trattato con gemcitabina (31% vs 66%, P<0.01).

Un'esperienza pubblicata dal gruppo del Memorian Sloan Kattering Cancer Center ha evidenziato una buona attività e una tossicità accettabile con il trattamento di I linea con FOLFIRINOX ridotto all'80% di dose associato all'utilizzo fisso di fattori di crescita in pazienti affetti da malattia metastatica o localmente avanzata[10].

L'OS è stata di 12.5 mesi nel gruppo di pazienti metastatici e di 13.7 mesi per la malattia localmente avanzata.

Un altro studio di fase II ha valutato la riduzione iniziale del 25% della dose di bolo di 5FU e di irinotecan. In pazienti con malattia metastatica l'efficacia è risultata pari al braccio a dose standard (OS mediana 10.2 mesi). La riduzione del dosaggio ha comportato meno fatigue, neutropenia ed emesi rispetto al gruppo trattato con FOLFIRINOX a dose standard[11].

Altra associazione vantaggiosa è quella emersa dallo studio MPACT, multicentrico, randomizzato di fase III condotto su 861 pazienti con adenocarcinoma del pancreas metastatico non precedentemente trattati e Karnofsky PS di almeno 70, che ha valutato la combinazione gemcitabina/nab-paclitaxel rispetto alla sola gemcitabina. Il regime a due farmaci ha dimostrato di migliorare PFS (HR 0.69; p<0.0001) e OS (8.7 vs 6.6 mesi, HR 0.72; p< 0.0001)[12].

Le tossicità osservate sono state più elevate nel braccio di combinazione, in cui più comunemente si sono verificate neutropenia (38% vs 27%), fatigue (17% vs 7%), e neuropatia (17% vs 1%). Tuttavia, la neuropatia è stata rapidamente reversibile con il 44% di pazienti in grado di riprendere il trattamento.

Un update dello studio MPACT ha inoltre dimostrato un 3% di pazienti vivi a 42 mesi nel braccio di associazione, in assenza di lungo sopravviventi nel braccio trattato con sola gemcitabina[13].

CONCLUSIONI

Per i pazienti affetti da neoplasia del pancreas metastatica le possibilità terapeutiche possono essere le seguenti:

- per i pazienti con PS 3-4, con comorbidità significative ed un'aspettativa di vita verosimilmente breve, la scelta dovrebbe essere il solo trattamento di supporto dei sintomi.
- In pazienti attentamente valutati, con PS 2 dovuto ad elevato carico di malattia, può essere preso in considerazione un trattamento con gemcitabina/nab-paclitaxel, per una più alta possibilità di risposta.
- In pazienti con PS 2 e/o livelli di bilirubina più alti di una volta e mezzo rispetto alla norma dovrebbe essere presa in considerazione la gemcitabina in monochemioterapia.
- In pazienti con PS 0 o 1 e livelli di bilirubina nella norma o al di sotto di una volta e mezzo rispetto al valore normale, possono essere presi in considerazione due schemi di polichemioterapia, il FOLFIRINOX e l'associazione gemcitabina/nab-paclitaxel.

In assenza di dati prospettici, la durata della terapia può essere decisa su base individuale tenendo conto della volontà del paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata.

Secondo quanto raccomandato dal documento condiviso AIOM/SICP[14], in accordo con ASCO, un approccio palliativo combinato alle cure antitumorali specifiche, dovrebbe essere precocemente garantito a tutti i pazienti con malattia metastatica e/o con sintomi rilevanti.

In considerazione della sintomatologia di accompagnamento alla neoplasia pancreatica, spesso presente fin dalla diagnosi, e della aspettativa di vita purtroppo limitata, nonostante gli avanzamenti ottenuti con i più recenti schemi di trattamento, il Gruppo di Studio raccomanda una precoce presa in carico del paziente da parte del Servizio di Cure Palliative di riferimento, nell'ottica di garantire il miglior controllo dei sintomi, il confronto e il sostegno nei momenti decisionali e nella definizione degli obiettivi di cura e la continuità assistenziale fra ospedale e territorio.

BIBLIOGRAFIA

[1] Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, et al: Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. Ann Oncol 1996;7:593-600.

[2] Palmer KR, Kerr M, Knowles G, et al: Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. Br J Surg 1994;81:882-5.

[3] Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J et al. 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;15:2403–2413.

[4] Tajiri H, Yoshimori M, Okazaki N, et al: Phase II study of continuous venous infusion of 5-fluorouracil in advanced pancreatic cancer. Oncology 1991;48:18-21.

[5] Poplin E, Feng Y, Berlin J, et al: Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2009;27:3778-85.

[6] Ciliberto D, Botta C, Correale P et al. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 2013;49:593–603.

[7] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1960–1966.

[8] Hammel P, Huguet F, Van Laethem J-L et al. Comparison of chemoradiotherapy (CRT) and chemotherapy (CT) in patients with a locally advanced pancreatic cancer (LAPC) controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: Final results of the international phase III LAP 07 study. J Clin Oncol 2013;31(suppl): abstr LBA4003.

[9] Conroy T, Desseigne F, Ychou M et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364:1817–1825.

[10] Lowery MA, Yu KH, Adel NG at al. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). [abstract] Asco Meeting Abstract 2012;30:4057.

[11] Stein SM, James ES, Deng Y et al. Final analysis of a phase II study of a modified FOLFIRINOX in locally advanced and metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer 2016;114:809-814.

[12] Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 369: 1691-703, 2013.

[13] Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long term survival from a phase III trial. J Nat CancerInst 2015;107.

[14] Documento del Tavolo di Lavoro AIOM-SICP Cure Palliative precoci e simultanee 2015.