



## **LA TERAPIA NEOADIUVANTE: il ruolo dell'associazione chemioradioterapica**

**Documento redatto da:**

- Dr.ssa J. Fiore**                      **Oncologia Medica I. Presidio Ospedaliero Molinette - Torino**
- Dr.ssa A. Novarino**                      **Oncologia Medica I. Presidio Ospedaliero Molinette - Torino**
- Prof.U. Ricardi**                      **Servizio di Radioterapia. Presidio Ospedaliero Molinette - Torino**

## **LE INDICAZIONI PER LA TERAPIA ADIUVANTE**

**Documento redatto da:**

- Dr.ssa J. Fiore**                      **Oncologia Medica I. Presidio Ospedaliero Molinette - Torino**
- Dr.ssa A. Novarino**                      **Oncologia Medica I. Presidio Ospedaliero Molinette - Torino**

## **- LA TERAPIA NEOADIUVANTE: IL RUOLO DELL'ASSOCIAZIONE CHEMIORADIOTERAPICA**

**Jessica Fiore, Anna Novarino, Umberto Ricardi**

- Razionale: 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). Una percentuale importante di pazienti, approssimativamente stimabile intorno al 30-40% presenta alla diagnosi una malattia localmente avanzata; di questi circa un terzo possono essere inclusi nella categoria dei "borderline resectable", definita come un tumore che presenti una delle seguenti caratteristiche (2):

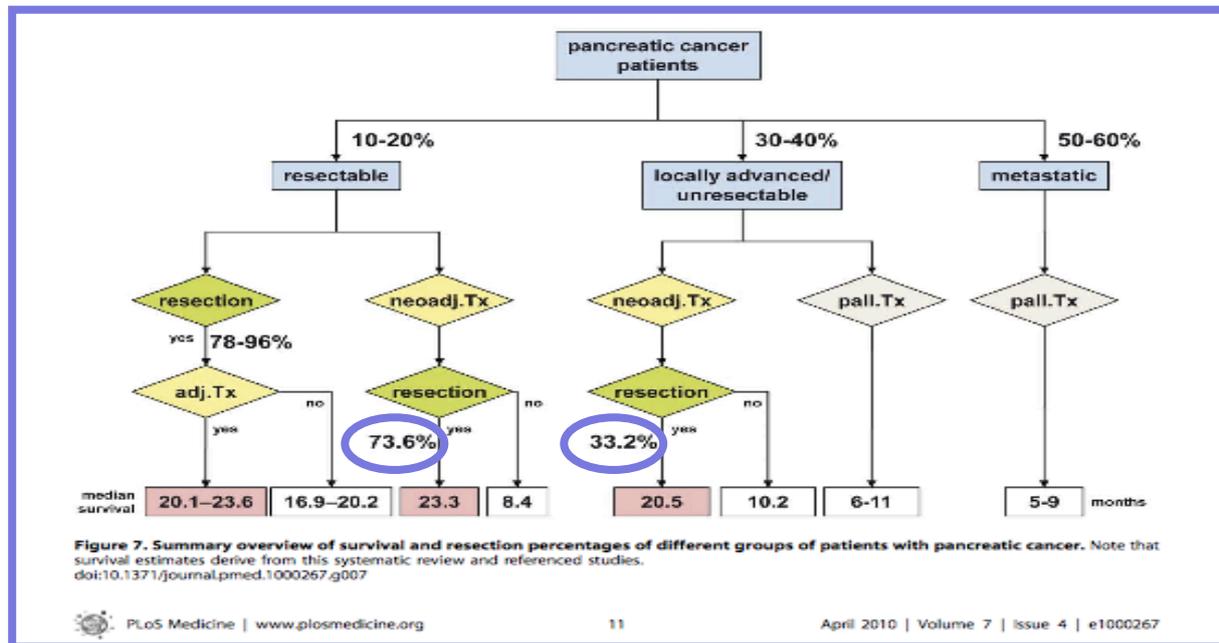
- coinvolgimento della vena mesenterica superiore o della vena porta che comprende abutment con o senza impingement e stenosi del lume, encasement non esteso ai vasi arteriosi o occlusione di un breve segmento con possibilità di resezione e ricostruzione
- encasement della arteria gastroduodenale fino all'a. epatica o della a. epatica stessa per un breve tratto senza segni di coinvolgimento dell'asse celiaco
- abutment all'a. mesenterica superiore coinvolgente <180° della circonferenza del lume

I pazienti che fanno parte di questa categoria sono potenzialmente pazienti con elevato rischio di resezione chirurgica con residuo micro- o macroscopico e sono pertanto i pazienti che possono beneficiare in misura maggiore di un trattamento preoperatorio al fine di ottenere un downstaging di malattia.

- A favore della chemio/chemio radioterapia neoadiuvante:

- la chemio resistenza può essere correlata ad una malattia biologicamente aggressiva , evitando un intervento chirurgico ad alta morbilità in coloro che sono ad alto rischio di ricaduta precoce
- possibilità di aumentare la percentuale di negatività dei margini di resezione e di negatività linfonodale, entrambi fattori prognostici importanti
- circa il 25% dei pazienti candidabili a trattamento chemioterapico adjuvante non completa il trattamento a causa delle complicanze post-operatorie
- trattamento precoce delle micrometastasi

- Stato dell'arte: non sono disponibili studi di fase III che dimostrino il vantaggio della chemioterapia e della chemio-radioterapia (CRT) neoadiuvante nella malattia localmente avanzata, sebbene diversi studi di fase II dimostrino una più elevata percentuale di radicalità chirurgica dopo CRT neoadiuvante.



In particolare, una recente metanalisi degli studi disponibili (7) mostra che la CT o CRT neoadiuvante nei pazienti con malattia resecabile “borderline” presenta dei tassi di resecabilità chirurgica pari ai pazienti che non ricevono questo tipo di trattamento, ma con dati di OS superiori rispetto ai pazienti radicalmente operati che non ricevono il trattamento adiuvante. Dei pazienti affetti da malattia localmente avanzata non resecabile alla diagnosi sottoposti a trattamento neoadiuvante, invece, circa un terzo potrà essere sottoposto ad intervento chirurgico radicale, con dati di OS sovrapponibili al gruppo di pazienti con malattia resecabile sottoposti ad intervento chirurgico in prima battuta seguito da trattamento adiuvante. In questi pazienti l'atto chirurgico presenta maggiore mortalità/ morbilità in rapporto alla maggiore estensione della resezione chirurgica.

I primi studi condotti in questo contesto hanno utilizzato regimi a base di 5-FU concomitanti a RT (3, 4), con iniziale evidenza di un aumento del controllo locoregionale di malattia. Gli studi più recenti utilizzano invece regimi chemioterapici concomitanti alla radioterapia a base di Gemcitabina (5, 6) con percentuali di resezioni radicali più elevate e possibile prolungamento della OS.

Conclusioni:

- il tipo di regime chemioradioterapico non è stato ancora identificato per mancanza di studi di confronto fra regimi concomitanti a base di 5-FU e di 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 reseccabilità della malattia)
- vista la mancanza di studi di fase III a favore della chemioradioterapia neoadiuvante per pazienti con malattia operabile questo trattamento è proponibile solo nell'ambito di studi clinici.

#### Referenze:

1. Castellanos et al Treatment of early-stage pancreatic cancer. *Oncology* 2011 Feb;25(2):182-9
2. Callery et al, Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement, *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1727-33.
3. Pisters et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:3843-50.
4. Hoffman et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16:317-23
5. Evans et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26:3496-502.
6. Varadhachary et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol*. 2008;26:3487-95.
7. Gillen et al, Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages *PLoS Med*. 2010 Apr 20;7(4):e1000267.
8. Neoptolemos et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. 2004 *N Engl J Med* 350: 1200–1210.

9. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. 2007 JAMA 297:267–277.

## - LE INDICAZIONI PER LA TERAPIA ADIUVANTE

**Jessica Fiore, Anna Novarino**

- Razionale: 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 (1). 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 linfadenectomia. 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. (2)

Previously Reported Phase 3 Postoperative Adjuvant Therapy Trials for Pancreatic Adenocarcinoma: Summary Results of Adjuvant Therapy Groups

	GITSG <sup>5</sup>	EORTC <sup>7</sup>	ESPAC-1 <sup>28,29a</sup>	CONKO-001 <sup>20</sup>	RTOG	
					Chemoradiation + Fluorouracil	Chemoradiation + Gemcitabine
No./total (%) of patients						
Microscopically positive margins	0	20/104 (19) <sup>b</sup>	19/147 (28)	34/179 (19)	75/230 (33)	77/221 (35)
T3 or T4 disease	NA	0	NA	154/179 (86)	162/230 (70)	178/221 (81)
Lymph node-positive disease	6/20 (30)	23/49 (47)	73/147 (50)	127/179 (71)	148/230 (65)	151/221 (68)
Local recurrence rate, % (No./total)	47 (7/15)	51 (34/67) <sup>b</sup>	63 (99/158) <sup>c</sup>	37 (NA)	28 (49/173)	23 (35/155)
Median survival, mo	21	17.1	20.1	22.1	16.9	20.6
3-Year survival, %	24	30	30	34	22	31
5-Year survival, %	19	20	21	22.5	NA	NA

Abbreviations: CONKO, Charité Onkologie; EORTC, European Organization for the Research and Treatment of Cancer; ESPAC, European Study Group for Pancreatic Cancer; GITSG, Gastrointestinal Study Group; NA, data not provided in the original study; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group.

<sup>a</sup>Chemotherapy only group.

<sup>b</sup>Includes patients with periampullary cancers.

<sup>c</sup>Among all patients.

Il primo studio che ha evidenziato un beneficio dal trattamento post-operatorio è stato quello del GITSG (3, 4), 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. (5) 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. (6,7)

Ulteriore studio è il CONKO-001, uno studio di fase III condotto su 368 pazienti 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 6,9 mesi,  $p<0,001$ ) con un incremento a 5 anni del 12%. (8,9)

Infine lo studio 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. (10)

#### Conclusioni:

- il trattamento adiuvante deve essere proposto ai pazienti resecati 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
- 5-FU/capecitabina e Gemcitabina hanno pari efficacia, con un migliore profilo di tossicità a favore della seconda
- la chemio radioterapia può essere proposta nei casi con residuo microscopico di malattia

#### Referenze:

1. Miller et al, Review of adjuvant radiochemotherapy for resected pancreatic cancer and results from Mayo clinic for the 5<sup>th</sup> JUETS symposium, Int J Radiation Oncology 2009: 75 (2); 364-8

2. 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)
3. Gastrointestinal Tumor Study Group, Kalsner et al., Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903
4. 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.
5. 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
6. Crane et al., Chemotherapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2713-5
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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.

Dipartimento interaziendale ed interregionale  
Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d' Aosta  
A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino.  
Presidio Ospedaliero Molinette  
C.so Bramante n. 88 - 10126 Torino  
Segreteria tel-fax 011/6336889 e-mail: [ucr@reteoncologica.it](mailto:ucr@reteoncologica.it)