

Chemioterapia adiuvante nel carcinoma gastrico



Ann. Ital. Chir., LXXII, 1, 2001

M. DEGIULI, C. ORTEGA, M. MINECCIA

Dipartimento di Oncologia - Divisione di Chirurgia
Ospedale S.G.A.S., Via Cavour 31- Torino

Introduzione

Nonostante la progressiva riduzione dei dati di incidenza riportati in letteratura negli ultimi decenni, il carcinoma gastrico rimane ad oggi una delle principali cause di morte per neoplasia nel mondo occidentale. In Italia esso rappresenta la quinta causa di morte per neoplasia nell'uomo e la sesta nelle donne. La sopravvivenza globale a cinque anni dopo trattamento chirurgico rimane; drammaticamente bassa in Italia, così come nel resto del mondo occidentale, non superiore al 20-30%, anche se recentemente, alcuni gruppi di studio che adottano tecniche di linfadenectomia allargate mutuata dalla scuola giapponese hanno osservato risultati molto più alti superiori al 50%. Tuttavia questi studi riguardano gruppi selezionati di pazienti e confermano comunque che l'unica popolazione che può veramente beneficiare di un trattamento chirurgico "curativo" è quella portatrice di una neoplasia in stadio precoce. I pazienti con early gastric cancer e, tra questi, quelli con linfonodi negativi mostrano infatti sopravvivenze a cinque ed a dieci anni molto prossime al 100%. In tutti gli altri casi si deve purtroppo assistere ad una ricaduta, più o meno precoce, di tipo loco-regionale, linfonodale, peritoneale o a distanza. Inoltre, una percentuale di pazienti, variabile a seconda delle osservazioni dal 10% al 40%, è portatrice di una neoplasia così avanzata da non essere nemmeno tecnicamente asportabile.

La povertà della prognosi associata a questa patologia ha promosso presso tutte le scuole oncologiche lo studio di strategie terapeutiche che prendono in considerazione l'applicazione di trattamenti chemioterapici prima e dopo l'intervento chirurgico (chemioterapia neoadiuvante ed adiuvante).

Questa analisi vuole essere una verifica dello stato attuale del trattamento chemioterapico adiuvante del carcinoma gastrico, con particolare riguardo alle eventuali dimo-

Abstract

ADJUVANT CHEMOTHERAPY OF THE GASTRIC CANCER

The adjuvant chemotherapy (A.C.) is considered as a complementary treatment in patients who underwent radical surgery for gastric cancer, with complete removal of the tumor and absence of macroscopically detectable metastasis. This treatment is generally started within 4-6 weeks after the operation. The indication to A.C. is related practically only to the stage of the disease, due to the fact that no other prognostic factors of an increased risk of relapse have been detected.

Two metanalysis have been recently published by Earle (1998) and Floriani (1998); both the two have recognized a possible effective role of the CA for Gastric Cancer. Naturally these "impressions" of efficacy documented by these two metanalysis should be confirmed through new trials with larger recruitment. In these new trials the new generation schedules (weekly PELF, ECF plus 5-FU), which showed an increased response for advanced disease, should be administered.

Key word: Gastric cancer, adjuvant chemotherapy.

Riassunto

La chemioterapia adiuvante (C.A.) è considerata un trattamento complementare nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per carcinoma gastrico, con resezione completa della neoplasia e assenza di metastasi macroscopicamente evidenziali. Il trattamento viene di solito iniziato entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico. L'indicazione ad eseguire una C.A. è tuttora correlata quasi unicamente allo stadio della malattia, non essendo stati individuati sicuri fattori prognostici indipendenti oltre a quello. L'analisi dei principali studi in letteratura, effettuata mediante due meta-analisi recentemente pubblicate (Earle, 1998 e Floriani, 1998) ha riconosciuto un possibile ruolo positivo della C.A. Naturalmente queste "impressioni" di efficacia dimostrate dalle metanalisi dovranno essere confermate da studi su una popolazione più ampia, nei quali sarà utile utilizzare gli schemi di ultima generazione (PELF settimanale, ECF con 5-FU in infusione continua) che sembrano dimostrare una elevata risposta nella malattia avanzata.

Parole chiave: Carcinoma gastrico, chemioterapia adiuvante.

strazioni di vantaggi in termini di miglioramento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da malattia.

Chemioterapia adiuvante del carcinoma gastrico

La chemioterapia adiuvante (C.A.) o precauzionale, è considerata un trattamento complementare, nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per carcinoma gastrico, con resezione completa della neoplasia ed assenza di metastasi macroscopicamente evidenziabili.

Il trattamento postoperatorio viene di solito iniziato entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico.

Un inizio più precoce è raccomandato da alcuni autori in relazione a due fattori che si possono verificare subito dopo l'intervento chirurgico:

- aumento della frazione di crescita delle cellule neoplastiche residue;
- disseminazione peritoneale.

L'indicazione ad eseguire una C.A. è correlata al riconoscimento di caratteristiche anatomo patologiche, bioumorali e biologiche immuno-istochimiche del tumore che possano essere predittive del rischio di ricaduta sia locale sia a distanza (80-90% dei pazienti). Purtroppo nel carcinoma gastrico a tutt'oggi non sono stati identificati sicuri fattori prognostici indipendenti oltre lo stadio di malattia (Tab. I). Solo quest'ultimo, infatti correla direttamente con il rischio di ricaduta: modesto (IA-IB), medio (II-N1) alto (IIIA-IIIB).

Numerosi studi clinici condotti negli anni '80 e '90 non hanno consentito di dimostrare l'effettiva validità della somministrazione postchirurgica della chemioterapia in termini di aumento di intervallo libero da malattia e sopravvivenza globale. Ciononostante, le buone risposte obiettive, ottenute attualmente nella malattia avanzata tramite l'utilizzo di nuovi schemi terapeutici, hanno rinnovato l'interesse per gli studi in fase adiuvante.

Numerosi farmaci e/o schemi sono stati utilizzati in chemioterapia adiuvante (Tab. II e Tab. III).

L'analisi dei principali studi effettuata tramite due metaanalisi recentemente pubblicate ha riconosciuto un possibile ruolo positivo della C.A.

Già nel 1993 era stata pubblicata da Hermans (1) una prima metanalisi, condotta su 2016 pazienti inseriti in 11 trials, che non aveva dimostrato una significatività statistica in favore della C.A. vs i controlli. Questi dati sono stati riesaminati nel 1998 da Earle (2) che, studiando 12 trials, ha concluso invece che la C.A. produce un piccolo vantaggio di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma gastrico sottoposto a resezione potenzialmente curativa con maggiore efficacia nei pazienti con linfonodi positivi.

Nel 1998 Floriani (3), valutando 17 studi con circa 3000 pazienti comprendenti numerosi e diversi schemi terapeutici ha dimostrato che la C.A. riduce il rischio di

Tab. I - FATTORI PROGNOSTICI NEI PAZIENTI CON CARCINOMA GASTRICO

<i>Correlati alla neoplasia</i>	<i>Significato prognostico indipendente</i>		
	<i>sì</i>	<i>no</i>	<i>probabile</i>
Sede			*
PTNM	*		
° N+	*		
invasione capsula N+	*		
Istotipo			* (a piccole cell)
Grading			*
Ploidia			*
EGF-R			*
c-erb-B2			*
TS			*
ERCC-1			*
<i>Correlati al paziente</i>	<i>Significato prognostico indipendente</i>		
	<i>sì</i>	<i>no</i>	<i>controverso</i>
Sesso femminile	* (R0)		
Età			*
performance status	* (stadio I)		
grado di comorbidità	* (stadio I)		
<i>Correlati al trattamento</i>	<i>Significato prognostico indipendente</i>		
	<i>sì</i>	<i>no</i>	<i>probabile</i>
livello assistenziale	*		
Tipo di intervento*		*	
tumore residuo	*		
linfadenectomia allargata			*
CT adinvante			* (?)

*gastrectomia totale o subtotale

morte del 16% con un beneficio del 6% sulla sopravvivenza a 5 aa. nel braccio trattato. L'analisi che comprendeva tre studi con un solo farmaco, sette con la combinazione di 5-fluorouracile, mitomicina ed antracicline, e sette di 5-fluorouracile in combinazione senza antracicline, ha dimostrato che la somministrazione di antracicline in associazione non dà risultati migliori degli altri schemi e conclude sottolineando che i nuovi studi dovrebbero avere come braccio di controllo il trattamento con 5-fluorouracile.

Tra gli studi pubblicati nell'ultimo anno, va citato quello di Grau (4) che, sebbene condotto su un limitato numero di pazienti e senza un braccio di controllo comprendente solo la chirurgia, ha messo in evidenza la superiorità della polichemioterapia (mitomicina C + UFT) rispetto alla monochemioterapia (mitomicina C), particolarmente nei casi a minor rischio di ricaduta (linfonodi regionali negativi).

Molto promettente si è recentemente rivelata un'esperienza italiana nella quale 25 pazienti sono stati sottoposti ad uno studio di fattibilità con uno schema com-

Tab. II - CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE - STUDI (6)

MeCCNU + 5FU vs controlli				
1982 GITSG	142pz	5aa OS → 50% vs 30%	significativo	
Gastrointestinal Tumour Study Group				
1983 VASOG	134 pz		ns	
Veteran Administration Surgical Oncology Group				
1985 ECOG	180 pz		ns	
Eastern Cooperative Oncology Group				
MeCCNU + 5FU + DOXORUBICINA vs controlli				
1988 Estrada	66pz	5aa OS → 29% vs 37%	ns	
MITOMICINA C				
1989 Estape	MMC vs controlli			
	70 pz	5aaOS → 76% vs 30%		
<i>non confermato dagli studi successivi:</i>				
1995 Carrato	MMC+UTF vs controlli	144 pz	ns	
1995 Allum	3 braccia: MMC + 5FU			
	MMC + %FU + MTX + VCR + CTX			
	controlli	411 pz	ns	
1994 Nakajima	3 braccia: MMC + 5FU + AraC			
	MMC + UFT + AraC			
	controlli	243 pz	ns	
1998 Grau	MMC+UTF vs MMC			
	5aa OS → 67% vs 44	(p<0.04)		
DOXORUBICINA				
1990 COOMBES	FAM (133 pz) vs controlli (148 pz)			
	mediana di osservazione 6X mesi			
ripresa di malattia	56%	vs	61%	ns
OS	45%	vs	35%	ns
NB: diventa significativo per il sottogruppo dei T3 o T4 con N+ in favore del FAM				
1991 KROOK	DOXO+ SFU vs controlli	125 pz	ns	
	mediana di sopravvivenza → 36 mesi vs 31 mesi			

Tab. III - SCHEDULE DI DOSAGGIO DEI REGIMI DI TRATTAMENTO SELETTIVO PER CARCINOMA GASTRICO

<i>Farmaco</i>	<i>Dose (mg/m²)</i>	<i>giorni</i>
FAMTX		
5-fluorouracile	1500	1
Metotrexate	1500	1
Adriamicina	30	15
Ciclo ripetuto ogni 29 gg		
EAP		
Etoposide	125	4,5,6
Doxarabicina	20	1,7
Cisplatino	40	2,8
Ciclo ripetuto ogni 29 gg		
FAP		
5-fluorouracile	300	1-5
doxarabicina	40	1
cisplatino	60	1
ciclo ripetuto ogni 5 settimane		
FAM		
5-fluorouracile	600	1, 8, 29,36
doxarabicina	30	1,29
mitomicina	10	1
ciclo ripetuto ogni 8 settimane		
ELF		
Etoposide	120	1-3
5-fluorouracile	500	1-3
leucovorina	300	1-3
ciclo ripetuto ogni 3-4 settimane		
ECF		
Epirubicina	50	1
Cisplatino	60	1
5-fluorouracile	200	1-147 (settimane 1-21)

prendente 8 cicli di PELF settimanale in neoplasie gastriche (pT2-4, N0-2). Dopo un follow up mediano di 33 mesi l' 80% dei pazienti risultano vivi e liberi da malattia (5).

Attualmente sono in corso numerosi studi:

- a) studio ITMO (*Italian Trial in Medical Oncology*) → 2 cicli di EAP + 2 cicli FU-FA vs controllo
- b) studio GOIRC (*Gruppo Oncologico Italiano di Ricerca Clinica*) → PELF classico vs controllo
- c) studio EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) → FAMTX vs controllo
- d) studio GISCAD (*Gruppo Italiano Studi Carcinomi*

Apparato Digerente) → 8 cicli PELF settimanale vs FU-FA.

In conclusione, non esiste a tutt'oggi una convincente evidenza dell'attività della C.A. nei carcinomi gastrici radicalmente operati. Sono state documentate alcune "impressioni" di efficacia (trend sulla sopravvivenza), da confermare con studi più ampi. Non esiste attualmente uno schema terapeutico standard di riferimento; è tuttavia indispensabile utilizzare, nell'ambito di studi clinici controllati gli schemi di ultima generazione (PELF settimanale, ECF con 5-FU in infusione continua) ad elevata percentuale di risposta nella malattia avanzata.

Bibliografia

- 1) Hermans J. et al.: *Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials*. J Clin Oncol, 11:1441-1447, 1993.
- 2) Earle C.C. et al.: *Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: revisiting a meta-analysis of randomized trials*. Proc Am Soc Clin Oncol, Abs. 1009, 1998.
- 3) Floriani I. et al.: *Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a metaanalysis*. Tumori, AIOM '98 - Roma.
- 4) Grau J.J. et al.: *Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin plus fluorouracil versus mitomycin alone in resected locally advanced gastric cancer*. J Clin Oncol, 16(3):103-1039, 1998.
- 5) Graziano F. et al.: *A pilot clinical trial of postoperative intensive weekly chemotherapy using cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, 6S-leucovorin, glutathione and filgrastim in patients with resected gastric cancer*. Tumori, 84 (3):368-371, 1998.
- 6) De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.: *Cancer: principles and practice of oncology* (5th ed), Philadelphia, Lippincott-Raven, 765-796, 1997.

Autore corrispondente:

Maurizio DEGIULI
Dipartimento di Oncologia, Divisione di Chirurgia
Ospedale S.G.A.S., via Cavour, 31 - TORINO
Fax: 011/5177555
E mail: uFbde@tin.it