

GASTROINTESTINAL NEWS

Newsletter di aggiornamento sui tumori gastrointestinali

Comitato Scientifico: *Corrado Boni, Stefano Cascinu, Francesco Cognetti, Pierfranco Conte, Francesco Di Costanzo, Roberto Labianca*
Editore Intermedia: *Direttore Responsabile Mauro Boldrini*

GASTROINTESTINAL NEWS nel 2007 si presenta rinnovato sia nella veste che nel contenuto. Nato per iniziativa del comitato scientifico e coordinato da Intermedia, mantiene la pubblicazione quindicinale e continua ad occuparsi di cancro gastrointestinale. Le news non verranno più tradotte in italiano, ma pubblicate in lingua inglese e, una volta al mese, verrà proposto un commento su un particolare articolo, preparato da un componente del comitato scientifico.

Il secondo numero dedicato al commento di un lavoro pubblicato è a cura del **Professor Roberto Labianca, Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera - Ospedali Riuniti di Bergamo**

COMMENTO del Prof Labianca all'articolo:

“Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies” di Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruzniewski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C.
Journal of Clinical Oncology 2007; Volume 25 (number 3): Pages 326-331 (leggi abstract).

Estremamente interessante appare il quesito che gli autori francesi si sono posti relativamente al ruolo della chemioradioterapia nel carcinoma del pancreas localmente avanzato dopo un trattamento esclusivamente chemioterapico di “induzione”.

Il gruppo francese ha condotto un'analisi (continua)

APPUNTAMENTI

SECONDO CORSO NAZIONALE per il TEAM ONCOLOGICO di APPROFONDIMENTO sugli STRUMENTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI (leggi)

9TH WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER (leggi)

Per contattare la redazione scrivi a: newsletters@intermedianews.it

Per i numeri arretrati di Gastrointestinal News consulta il sito web: www.medinews.it

Commento all'articolo:

“Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies” di Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruzniewski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C.
Journal of Clinical Oncology 2007; Volume 25 (number 3): Pages 326-331

Estremamente interessante appare il quesito che gli autori francesi si sono posti relativamente al ruolo della chemioradioterapia nel carcinoma del pancreas localmente avanzato dopo un trattamento esclusivamente chemioterapico di “induzione”.

Il gruppo francese ha condotto un’analisi retrospettiva riguardante i risultati di outcomes quali – sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza globale (OS)- nei pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico non operabile secondo i criteri classici ed arruolati negli studi clinici di fase II e III precedentemente condotti dal GERCOR (Gruppo Cooperativo Multidisciplinare in Oncologia), anche in associazione al GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei carcinomi dell’Apparato Digerente).

Pur essendo un’analisi retrospettiva la casistica considerata dagli autori appare omogenea per criteri di inclusione e per trattamento poiché in tutti i casi menzionati dopo tre mesi di sola chemioterapia, in caso di non progressione e mantenimento di un performance status (PS < 2), veniva raccomandato il trattamento radiante locoregionale. Agli sperimentatori veniva data comunque opzione di scelta se proseguire con il solo trattamento antitumorale o inviare il paziente ad un trattamento combinato (5FU infusionale alla dose di 250 mg/m²/die settimanale per tutta la durata del trattamento radiante).

Pur con i limiti di un’analisi retrospettiva, come gli stessi autori sottolineano, anche se non si possono trarre affermazioni certe sul ruolo effettivo della chemioradioterapia nel carcinoma del pancreas non operabile, lo studio fa evidenziare come possa esistere una sottopopolazione di pazienti che beneficiano del trattamento combinato (figura 1).

Una limitazione dell’analisi è la mancanza della raccolta dati di tossicità derivanti dal trattamento combinato che non ci consente di trarre conclusioni certe sulla reale efficienza e fattibilità dello studio.

Il tumore del pancreas localmente avanzato è definito tale quando infiltra le strutture vascolari quali l’arteria mesenterica superiore ed il tripode celiaco o la confluenza tra la vena mesenterica superiore e la vena porta. Anche la presenza di un massivo interessamento linfonodale peripancreatico rende tali neoplasie non resecabili. La sopravvivenza mediana di questi pazienti è stimata di 6-11 mesi circa, equivalente a quella dei pazienti operati ma con margini infiltrati.

(continua)

Le opzioni di trattamento coinvolgono la chirurgia palliativo-derivativa, la chemioterapia o la radioterapia, talvolta trattamenti integrati di chemioradioterapia. La scelta della cura migliore dipende dalle condizioni del paziente (valutazione del performance status-PS e stato nutrizionale), dalla qualità ed intensità dei sintomi lamentati, dalla potenziale tossicità dei trattamenti proposti. Nonostante i progressi delle tecniche chirurgiche e mediche, in tutti gli studi clinici esiste sempre una non trascurabile percentuale di “fallimento precoce” al trattamento che è imputabile sostanzialmente a due variabili: progressione precoce di malattia, spesso per comparsa di localizzazioni metastatiche, e peggioramento clinico significativo delle condizioni generali del paziente, non necessariamente legato all’evidenza strumentale di progressione.

Come gli autori stessi sottolineano, la scelta di un periodo di “chemioterapia di induzione” consentirebbe la valutazione delle due variabili sopra citate, poiché la progressione di malattia in corso di trattamento antitumorale e/o il peggioramento delle condizioni generali del paziente, escluderebbero la fattibilità di un trattamento combinato soprattutto locoregionale come la radioterapia.

In accordo con i dati pubblicati nel 2006 da Krishnan (1) che trovava nel PS la variabile prognostica indipendente di PFS e OS nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico non operabile, anche nello studio in questione la scelta di candidare pazienti ad un trattamento combinato non si limita ovviamente alla valutazione strumentale di assenza di progressione di malattia ma al concomitante mantenimento di condizioni generali discrete (PS <2).

Il razionale dell’impiego della chemioterapia combinata alla radioterapia esterna deriva dagli studi storici del GISTG (figura 2). Moertel (2) già alla fine degli anni 60 dimostrava un modesto ma significativo vantaggio in sopravvivenza della strategia di combinazione verso la sola radioterapia (10.4 vs 6.3 mesi). Gli studi successivi (3-5) valutarono altri schemi di chemioterapia associati al trattamento radiante dimostrando che il maggiore vantaggio derivava dall’associazione del 5-FU con RT esterna convenzionale (54-64 Gy) fino a ottenere sopravvivenze del 41% ad 1 anno con il trattamento combinato. Al contrario lo studio ECOG del 1985 (6) non evidenziò alcun vantaggio né in sopravvivenza né in controllo locale della malattia. Lo studio di fase I invece, 10 anni dopo (7), stabilì la dose massima tollerabile di 5-FU i.c. in 225 mg/m²/die e 59.4 Gy per la RT ottenendo una sopravvivenza mediana di oltre 11 mesi e 19% di sopravvivenza a 2 anni.

In tempi più vicini a noi, Shintani e coll nel 2002 (8) confermano il vantaggio in sopravvivenza derivante dalla combinazione di 5-FU infusionale e RT esterna ottenendo 13.2 mesi di sopravvivenza nei pazienti trattati con CT + RT vs 6.4 mesi (p .0009) in caso di sola osservazione.

(continua)

Da tali studi si deduce che il trattamento combinato fornisce in questi pazienti risultati superiori rispetto alle due modalità di terapia separate.

Le questioni ancora aperte nel tumore del pancreas non operabile rimangono due: oltre al 5-FU qual è il miglior farmaco radiosensibilizzante (non è trascurabile la tossicità indotta) e qual è la chemioterapia di induzione che consente di ottenere un migliore controllo della crescita della neoplasia?

Anche se il farmaco ancora oggi considerato standard come radiosensibilizzante è il 5-FU infusionale alla dose di 200 – 225 mg/m²/die associato a RT 45-50 Gy, altre molecole si sono dimostrate attive e potenzianti l'efficacia della radioterapia come il taxolo, la capecitabina e la gemcitabina. Il farmaco più promettente e testato in studi clinici anche in associazione a radioterapia appare la gemcitabina. Un piccolo studio randomizzato pubblicato nel 2003 (9) dimostrò infatti come l'associazione gemcitabina e RT otteneva risultati superiori in risposte obiettive, beneficio clinico, tempo alla progressione e sopravvivenza rispetto all'associazione standard di 5-FU+RT. Tali dati necessitano comunque di conferma.

Considerando la malattia avanzata (sia essa locoregionale o metastatica) diverse sono le associazioni di più farmaci che sono stati impiegati per incrementare le risposte obiettive. Considerando le diverse associazioni di farmaci saggiati negli studi clinici di fase II e III, alcune hanno consentito di incrementare significativamente le risposte obiettive e il tempo alla progressione ma non la sopravvivenza globale (figura 3). Il dibattito riguardo l'associazione di farmaci maggiormente attivi è ancora aperto.

Tra le associazioni di farmaci e/o schemi chemioterapici di induzione, citiamo la combinazione gemcitabina + 5-FU seguita da RT + gemcitabina (10) e CPT11 + gemcitabina seguita da RT + gemcitabina (11). Entrambe non hanno prodotto però risultati superiori rispetto allo standard di trattamento.

La ricerca futura è rivolta alla scelta delle combinazioni di farmaci (o conferma della monochemioterapia con gemcitabina) per ottenere il migliore controllo della crescita tumorale nella fase di induzione, nonché alla ricerca del farmaco o farmaci maggiormente radiosensibilizzanti e dotati di tossicità accettabili.

Il Professor Roberto Labianca è Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera - Ospedali Riuniti di Bergamo

TOP

Figura 1

Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies:

RESULTS

	N° of pts	PFS	OS	1ys S
Total population	181	6.3	11.4	46%
PD after 3 months of CT	53 (29.3%)	2.0	4.5	19%
No PD after 3 months of CT	128 (70.3%)	8.7	13.1	57%



(A) CRT	72 PTS (56%)	10.8 p .005	15 p .0009	65.5%
(B) CT	56 PTS (44%)	7.4	11.7	47.5%

Huguet F, JCO 2007

(ritorna al testo)

Figura 2

Locally Advanced Pancreatic Cancer:
Results of Prospective Randomized Controlled Trials

	TREATMENT	MEDIAN OS	1 YS SURVIVAL
MoerteICG, 1969	RT vs CRT	6.3 vs 10.4	6 vs 22
MoerteICG, 1981	RT vs	5.3	10
	CRT (40 Gy + 5FU) vs	8.4	35
	CRT (60 Gy + 5FU)	11.4	46
GITSG, 1985	RT + 5FU vs	8.5	33
	RT + doxorubicina	7.6	27
GITSG, 1988	RT + 5FU + SMF vs	9.7	41
	SMF	7.4	19
Klaasen DJ, 1985	RT + 5FU vs 5FU	8.3 vs 8.2	26 vs 32

(ritorna al testo)

Figura 3

Phase II and III studies in non-resectable pancreatic cancer

	Treatment	RR (%)	PFS (months)	1 ys S (%)
Tempero, 2003 phase II	Gem fixed-dose vs Gem	6 vs 9	3.4 vs 1.9 ms	28.8 vs 9 *
Louvet, 2002 phase II	Gemox	30.6	5.3	36
Herrmann 2005, phase III	Cap+Gem vs Gem	10.1 vs 7.9	4.8 vs 4.0	na
Louvet 2004, phase III	Gemox vs Gem	28.7 vs 16.7 *	5.5 vs 3.7 *	34.7 vs 27.8
Reni 2004, phase III	PEGF vs Gem	40 vs 8.4 *	5.3 vs 3.3 *	38.5 vs 22%

* statistically significant
na not available

(ritorna al testo)

Riferimenti bibliografici e articoli consigliati per approfondimento

1. Krishnan S, Rana V, Janjan NA, *et al.* Prognostic factors in patients with unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma treated with chemoradiation. *Cancer* 2006; 107: 2589-2596
2. Moertel CG, Childs DS, Reitmeier RJ, *et al.* Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2: 865-867
3. 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* 1981; 48: 1705-1710
4. Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2563-2568
5. Gastrointestinal Tumor Study Group: Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 751-755
6. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, *et al.* Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil--an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 373-378
7. Whittington R, Neuberger D, Tester WJ *et al.* Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 227-232
8. Shinchi H, Takao S, Noma H, *et al.* Length and quality of survival after external-beam radiotherapy with concurrent continuous 5-fluorouracil infusion for locally unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 53:146-150
9. Li CP, Chao Y, Chi KH, *et al.* Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57: 98-104
10. Kurt E, Kurt M, Kanat O, *et al.* Phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus 5-fluorouracil followed by gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy for unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Tumori* 2006; 92: 481-486
11. Mishra G, Butler J, Ho C, *et al.* Phase II trial of induction gemcitabine/CPT-11 followed by a twice-weekly infusion of gemcitabine and concurrent external beam radiation for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:345-350

(ritorna al testo del commento)

Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies

Huguet F, Andre T, Hammel P, Artru P, Balosso J, Selle F, Deniaud-Alexandre E, Ruzniewski P, Touboul E, Labianca R, de Gramont A, Louvet C.

From the Departments of Radiation Oncology and Medical Oncology, Tenon Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP); Department of Medical Oncology, Saint-Antoine Hospital, AP-HP, Paris; Department of Gastroenterology, Beaujon Hospital, AP-HP, Clichy; Clinique Saint Jean, Lyon; Department of Radiation Oncology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France; and the Department of Medical Oncology, Ospedali Riuniti, Bergamo Italy

Journal of Clinical Oncology 2007; Volume 25, Issue 3: Pages 326-31

Purpose. The management of locally advanced (LA) pancreatic cancer patients remains controversial. To select patients who could benefit from chemoradiotherapy (CRT), the therapeutic strategy used by the Groupe Coopératif Multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR) consisted of initial chemotherapy (CT) for at least 3 months. The decision to administer CRT or continue CT in nonprogressive patients was the investigator's choice.

Patients and Methods. Retrospective analysis of outcome in 181 patients with LA pancreatic cancer (76 women and 105 men; mean age, 61 years; range, 37 to 85 years) enrolled onto prospective phase II and III GERCOR studies was performed to compare the survival of patients who received CRT with that of patients who continued CT alone.

Results. Median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) times for the 181 patients were 6.3 and 11.4 months, respectively. Fifty-three patients (29.3%) had metastatic disease after 3 months of CT and were not eligible for CRT. Among the 128 remaining patients (70.3%) who had no disease progression and who were, therefore, eligible for CRT, 72 (56%) received CRT (group A), whereas 56 (44%) continued with CT (group B). The two groups were balanced for initial characteristics (performance status, sex, age, and type of CT), as well as for induction CT results. In groups A and B, the median PFS times were 10.8 and 7.4 months, respectively ($P \leq .005$), and the median OS times were 15.0 and 11.7 months, respectively ($P \leq .0009$).

Conclusion. These results suggest that, after control of disease by initial CT, CRT could significantly improve survival in patients with LA pancreatic cancer compared with CT alone. A prospective phase III study is ongoing to evaluate this strategy.

TOP

**SECONDO CORSO NAZIONALE per il TEAM ONCOLOGICO di APPROFONDIMENTO
sugli STRUMENTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI**

Roma – Hotel Villa Torlonia

I modulo – 26/27/28 aprile 2007

II modulo – 24/25/26 maggio 2007

Segreteria Organizzativa: Gamma Congressi

Tel. 06.36300769

E-mail: info@gammacongressi.it

Per scaricare il programma consulta il sito web: www.medinews.it

TOP

9TH WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER

27 - 30 June, 2007 Barcelona, Spain

Chairs:

Mario Dicato, MD Luxembourg Medical Center, Luxembourg, Luxembourg

Eric Van Cutsem, MD, PhD University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

Per registrazione e aggiornamenti visita il sito web: www.worldgicancer.com

TOP