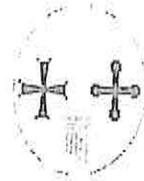


SERVIZIO  
SANITARIO  
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO  
"Bianchi Melacrino Morelli"  
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

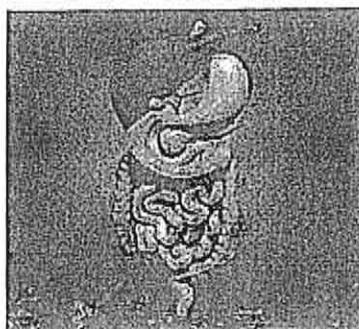
Dipartimento Tutela della Salute  
e Politiche Sanitarie

Direttore UOC Oncologia:  
Dr Pierpaolo Correale

PDTA DELLE NEOPLASIE GASTROENTERICHE

DATA	18/12/2018	
REDAZIONE	COORDINATORE: DR DOMENICO AZZARELLO DR ALBONICO GIUSEPPE DR BOVA FILIPPO DR COSTARELLA SALVATORE DR MAMMI' CORRADO DR.SSA TURANO LORENA DR TUSCANO CARMELO	<i>[Handwritten signatures: Domenico Azzarello, Albionico Giuseppe, Bova Filippo, Costarella Salvatore, Mammì Corrado, SSA Turano Lorena, Tuscano Carmelo]</i>
VERIFICA	DIRETTORE SANITARIO DI PRESIDIO RESPONABILE UOSD GOVERNO CLINICO E RISK MANAGEMENT	<i>[Handwritten signature: ...]</i>
APPROVAZIONE	DIRETTORE UOC ONCOLOGIA DIRETTORE SANITARIO AZIENDALE	<i>[Handwritten signatures: ...]</i>

*Direttore dipartimento Oncologia e radioterapia*  
*[Handwritten signature]*

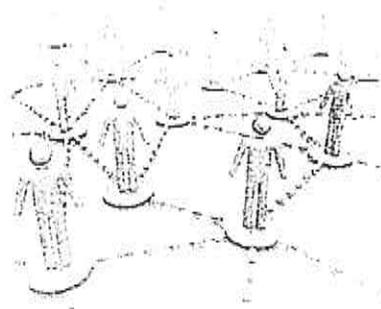


PDTA

# Neoplasie gastroenteriche

Pres. in carico attiva e totale

TEAM  
T TOGETHER  
E EVERYONE  
A ACHIEVES  
M MORE



## Percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) per i tumori gastroenterici

### Premessa

Presso il Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi – Melacrinio – Morelli" sta operando da circa un anno un gruppo di lavoro multidisciplinare per il *managment* della patologia maligna dei tumori del tratto gastroenterico. Tale gruppo di lavoro è nato spontaneamente e si è strutturato al fine di ottimizzare la diagnosi e il trattamento delle patologie tumorali maligne, impiegando in maniera coordinata le professionalità presenti in Azienda, e di diffondere in maniera trasversale le specifiche conoscenze nel settore. Sebbene non siano stati impiegati al momento strumenti oggettivi di valutazione, tale gruppo, nel corso del periodo di attività, ha implementato l'efficienza qualitativa diagnostico-terapeutica delle patologie ginecologiche maligne grazie ad una *managment* multidisciplinare condiviso.

## **Gruppo Oncogastroenterico Multidisciplinare (GOM)**

L'esperienza pilota descritta in premessa viene qui ufficializzata con l'istituzione del Gruppo Oncologico del tratto gastroenterico Multidisciplinare (GOM).

Il GOM verrà composto da personale medico, sotto elencato, già in forze presso il Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi – Melacrino – Morelli" e, in particolare, delle Unità Operative di Oncologia medica, Genetica clinica, Gastroenterologia, Chirurgia oncologica, Anatomia patologica, Radioterapia, Radiologia.

Ogni componente del GOM sarà il referente per la centralizzazione in seno alle singole UO dei casi di tumori gastroenterici.

Oncologia medica: Pierpaolo Correale, Domenico Azzarello

Genetica clinica: Corrado Mammi

Chirurgia oncologica: Salvatore Maria Costarella

Anatomia patologica: Giuseppe Albonico

Radioterapia: Carmelo Tuscano

Radiologia: Lorena Turano

Gastroenterologia: Filippo Bova

Ci si propone di ampliare i componenti del GOM successivamente invitando il personale medico afferente alle strutture di diagnostica per *imaging* (morfo-funzionale).

In maniera unanime si decide di affidare il Coordinamento del GOM al dott. Domenico Azzarello.

## LINEE GUIDA COLON

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia resecabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente entro i primi 5 anni. Le sedi più frequenti sono il fegato, i linfonodi addominali, il peritoneo e i polmoni. La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi:

- STADIO I: 90%
- STADIO II: 70-80%
- STADIO III: 40-65%

L'obiettivo dei nostri incontri è stato quello di creare delle linee guida interne, dei trattamenti chemioterapici da utilizzare, applicando dei protocolli validati a livello nazionale e internazionale, secondo le raccomandazioni delle più qualificate società scientifiche quali l'AIOM, l'ESMO e l'NCCN. Durante le nostre riunioni/discussioni collegiali si sono stabilite le seguenti procedure da seguire:

\* Ad ogni esame istologico del paziente determinare lo stato mutazionale di K-RAS, N-RAS e MSI nel più breve tempo

possibile (entro 2 settimane) prima di iniziare il trattamento chemioterapico. (solo IV° sterile).

\* Prima di iniziare una chemioterapia infusioneale è necessario che il paziente abbia un accesso venoso centrale (posizionare PICC,PORT-A-CATH).

\* Somministrare eparina a basso peso molecolare (CLEXANE 4000 UI 1 fl s.c./die) per tutta la durata della terapia.

\* L'inizio della chemioterapia deve iniziare entro 6-8 settimane dell'intervento chirurgico radicale.

\* La durata della chemioterapia adiuvante è di 6 mesi.

\* Determinare nei pz metastatici il CEA e il CA 19.9 prima di iniziare la chemioterapia e poi ogni 2 cicli.

\* **FOLLOW-UP:-** CEA, CA 19.9 ogni 3 mesi x 2 anni.

- ECOGRAFIA ADDOME ogni 6 mesi x 3anni

- TC TOTAL BODY m.d.c.ogni 6 mesi x3anni

- RETTOCOLONSCOPIA entro l'anno

dall'intervento chirurgico, poi ogni 3 anni

\* Prima di iniziare una chemioterapia infusionale è necessario che il paziente abbia un accesso venoso centrale (posizionare PICC,PORT-A-CATH).

\* Somministrare eparina a basso peso molecolare (CLEXANE 4000 UI, 1 fl s.c./die) per tutta la durata della terapia.

\* L'inizio della chemioterapia deve iniziare entro 6-8 settimane dell'intervento chirurgico radicale.

\* La durata della chemioterapia adiuvante è di 6 mesi.

\* Determinare nei pz metastatici il CEA e il CA 19.9 prima di iniziare la chemioterapia e poi ogni 2 cicli.

\* **FOLLOW-UP:-** CEA, CA 19.9 ogni 3 mesi x 2 anni.

- ECOGRAFIA ADDOME ogni 6 mesi x 3anni

- TC TOTAL BODY m.d.c.ogni 6 mesi x3anni

- RETTOCOLONSCOPIA entro l'anno

dall'intervento chirurgico, poi ogni 3 anni

## 7.1 Stadiazione

La classificazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller è ormai desueta. Si raccomanda di utilizzare la classificazione TNM-UICC 2009.

### Classificazione TNM-UICC 2009

CLASSE	DESCRIZIONE
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
T4a	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N1a	Metastasi in 1 linfonodo
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali

CLASSE	DESCRIZIONE
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
M1b	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

**Suddivisione in stadi**

STADIO	DESCRIZIONE
Stadio 0	Tis NOM0
Stadio I	T1NOM0
	T2NOM0
Stadio IIa	T3NOM0
Stadio IIb	T4aNOM0
Stadio IIc	T4bNOM0
Stadio IIIa	T1-2, N1a-c, M0
	T1, N2a, M0
Stadio IIIb	T3, T4a, N1a-c, M0
	T2-3, N2a, M0
	T1-2, N2b, M0
Stadio IIIc	T4a, N2a-b, M0
	T3, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
Stadio IVa	Ogni T, ogni N, M1a
Stadio IVb	Ogni T, ogni N, M1b

## STADIO I

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante nel I stadio non trova indicazione in letteratura.

## STADIO II

L'indicazione terapeutica in questo stadio è controversa e il beneficio assoluto per i pz che effettuano chemioterapia con 5-FLUOROURACILE è del 3-4%.

### 1. BASSO RISCHIO

(senza fattori di rischio e con MSI:  
no chemioterapia-follow-up)

### 2. ALTO RISCHIO

- occlusione, perforazione
- < 12 linfonodi
- invasione vascolare, linfatica, perineurale
- T4
- G3/G4
- CEA preoperatorio (incerto)

### CT:

\* **DE GRAMONT**

\* **XELODA**

\* **FOLFOX-4** (pz con più fattori di rischio, PS:0)

4. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419.

5. Kohne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? A proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 516-517.

6. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the *Lancet Oncol* 2006; 7: 515-516.

17. Kuebler JP, Wicand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-2

## STADIO III

### \* Ogni T – LINFONODI POSITIVI

Negli stadi III l'impiego di combinazioni di 5-FU, Ac. Folinico e Oxaliplatino sia con regimi infusionali (FOLFOX-4) che bolo (FUFOX) ha consentito di ottenere, rispetto all'associazione 5-FU + Ac. Folinico, un ulteriore significativo vantaggio in termini di DFS e OS (FOLFOX-4): si presuppone che non ci siano differenze di attività ed efficacia con il regime FOLFOX6.

I dati dello studio XELOXA hanno confermato un beneficio in termini di DFS per la combinazione Xeloda + Oxaliplatino, beneficio sovrapponibile a quello ottenuto con le combinazioni endovenose.

Il trattamento con Fluoropirimidine in monochemioterapia (orale o endovenosa) può essere preso in considerazione in pazienti con severe comorbidità o scarso Performance Status

### CT:

- \* FOLFOX-4
- \* FOLFOX-6
- \* XELOX
- \* DE GRAMONT
- \* XELODA

L'impiego nella pratica clinica dell'Irinotecan e dei Farmaci Biologici nella terapia adiuvante non hanno dimostrato alcun vantaggio in DFS e OS a fronte di un aumento della tossicità.

18. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudial L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.
19. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
21. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 1465-1471.
22. Twelves CJ et al. Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) trial: overview of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Clin Colorectal cancer*, 2006 Nov;6(4):27887.

## STADIO IV

E' soprattutto in questo stadio che la valutazione multidisciplinare è fondamentale nel definire una strategia comune, attraverso la condivisione della sequenza dei trattamenti e la tempistica degli stessi, ritenuta più idonea per il singolo paziente. In caso di tumore primitivo intestinale poco o per nulla sintomatico, l'approccio in prima istanza è solitamente oncologico con rivalutazione per resezione chirurgica, sia del primitivo che delle metastasi, in base alla risposta evidenziata a livello sistemico.

In caso di primitivo sintomatico (ad esempio sanguinamento od occlusione), la scelta più appropriata può essere la resezione del tumore intestinale in prima istanza seguita dal trattamento chemioterapico.

Nei casi di neoplasia in stadio avanzato, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab, Aflibercept, Cetuximab, Panitumumab, Regorafenib) ha progressivamente migliorato la sopravvivenza portandone la mediana ad oltre 24 mesi e consentendo in alcuni casi uno downstaging efficace e tale da rendere operabili pazienti giudicati inoperabili prima della chemioterapia.

Nei casi in cui non sia fattibile un trattamento con intento radicale, l'obiettivo della terapia sistemica è quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza.

La scelta del trattamento avviene quindi in base a :

- caratteristiche del paziente, età, comorbilità);
- caratteristiche della malattia (malattia aggressiva vs malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile).

- analisi mutazionali: queste ultime oltre a caratterizzare la neoplasia dal punto di vista biologico, sono fondamentali nella scelta dei farmaci biologici da associare alla chemioterapia (anticorpi monoclonali anti-EGFR nei pz K-RAS e N-RAS wild-type, ed anti-VEGF).

Gli schemi di scelta nella prima linea prevedono una schedula di chemioterapia, generalmente una doppietta o una tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale, in base al profilo mutazionale.

Prima di iniziare il trattamento, al basale sarà effettuata un TC Total Body m.d.c.+ CEA e CA19.9.

Ogni 2 cicli verranno ripetuti i markers tumorali e dopo 4/6 cicli una TC di rivalutazione, in base alla quale si deciderà il proseguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza.

La chemioterapia viene generalmente eseguita per un massimo di 6 mesi (12 cicli), oltre i quali, a seconda dei casi (se si è avuta una RC /RP) il trattamento può essere proseguito con una terapia "*depotenziata*" di mantenimento, generalmente costituita dal 5-Fluorouracile/Xeloda insieme al farmaco biologico (Avastin, Erbitux/Vectibix fino a progressione o tossicità inaccettabile).

Se al termine dei 12 cicli si osserverà una SD, il caso sarà oggetto di discussione collegiale.

Nel corso della terapia di mantenimento il follow-up clinico radiologico è previsto ogni 2-3 mesi, al fine di poter iniziare precocemente una nuova linea di trattamento in caso di PD.

Dopo la progressione alla prima linea di terapia sistemica, se le condizioni cliniche lo consentono, il trattamento di elezione è rappresentato dalla somministrazione di una doppietta di chemioterapia in associazione eventualmente ad un anticorpo monoclonale in base a:

- comorbilità e profilo di tossicità;
- trattamento sistemico effettuato in prima linea;
- istologia e profilo mutazionale di RAS e BRAF.

Il trattamento d'elezione a progressione può essere rappresentato dalla sola chemioterapia (Fluoropirimidine +/- Irinotecan od Oxaliplatino, a seconda di quanto già eseguito) eventualmente in associazione ad un anticorpo monoclonale. Se non l'avessero già ricevuto durante il trattamento di I° linea, i pazienti senza riscontro di mutazione di RAS potranno ricevere un anticorpo anti-EGFR (Cetuximab o Panitumumab) in II° o III° linea di trattamento oppure un anticorpo anti-VEGF (Bevacizumab o Aflibercept) sino a progressione o tossicità intollerabile.

In III° linea ed oltre, se le condizioni cliniche, l'età, le comorbilità e le tossicità manifestatesi nei precedenti trattamenti chemioterapici del paziente, si possono utilizzare i seguenti farmaci: Regorafenib, Tomudex, Xeloda, TAS102, tenendo sempre conto, del profilo di tossicità presente dei suddetti farmaci, soprattutto in pazienti già pesantemente pretrattati.

#### **N.B.**

Lo schema FOLFIRINOX + AVASTIN può essere impiegato a pazienti con PS 0, giovani, senza comorbilità e dopo discussione collegiale.

Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.

Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.

Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.

Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508.

Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1077-1085.

Van cutsem et al. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1190-7. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials.

Cassidy J et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12).

H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny et al., "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 23, pp. 2335–2342, 2004.

Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, vol 14, 2013

1. Van Cutsem E et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64.

- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al.: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3499-506

- Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al.: Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOX trial. *Eur J Cancer*. 2014; 50(2):320-31.

---

Fotios L, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal Cancer. *N Engl J Med* 371;17 2014; Cremolini C. et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBES study

Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013, 381: 303-312

Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909-1919

15. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013,14: 1077-1085.

# STADIO IV

## RAS WILD TYPE

### \* COLON DESTRO

I° LINEA:

- FOLFOX-6 + AVASTIN

II° “ “ “

- FOLFIRI + AVASTIN/ZALTRAP

III° “ “ “

REGORAFENIB - TOMUDEX - XELODA -TAS 102

### \* COLON SINISTRO

I° LINEA:

- FOLFIRI + ERBITUX/VECTIBIX

II° “ “ “

- FOLFOX-6 + AVASTIN

III° “ “ “

- REGORAFENIB - TOMUDEX - XELODA -TAS 102

# STADIO IV

## RAS MUTATO

### \* COLON DESTRO

I° LINEA:

- FOLFOX-6 + AVASTIN

II° “ “ “

- FOLFIRI + ZALTRAP

III° “ “ “

REGORAFENIB - TOMUDEX - XELODA - TAS 102

### \* COLON SINISTRO

I° LINEA:

- FOLFIRI + AVASTIN

II° “ “ “

- FOLFOX-6 + ZALTRAP

III° “ “ “

- REGORAFENIB – TOMUDEX – XELODA - TAS 102

## LINEE GUIDA STOMACO

In Europa nel 2012 sono stati stimati oltre 140.000 di carcinoma gastrico; nel complesso rappresenta il 4% di tutte le neoplasie di entrambi i sessi, è al quinto posto come incidenza negli uomini (5%) e al sesto posto nelle donne (3%). La chirurgia rappresenta la principale modalità di trattamento del carcinoma resecabile.

- Gastrectomia totale o subtotale con margini di resezione liberi da malattia;
- Asportazione "in blocco" del grande e del piccolo omento;
- Asportazione "in blocco" dei linfonodi loco-regionali;
- Asportazione "in blocco" degli organi adesi alla neoplasia.
- WP
- Splenectomia: LNF ilo splenico, a.splenica, invasione x contiguità della milza.
- Linfadenectomia D1: 6 linfonodi (perigastrici)
- Linfadenectomia D2: 16 linfonodi(" ", a.epatica comune, tripode celiaco, a.splenica prossimale, ligamento epato-duodenale comune)
- Linfadenectomia D2 + : non offre ulteriori vantaggi

## STADIAZIONE

- EGDS
- ECOENDOSCOPIA
- TC Total Body m.d.c.
- Biopsie multiple x determinare c-erb-B2
- Laparoscopia + WP (T3/N+)

La gastrectomia subtotale dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla gastrectomia totale.

## NEOADIUVANTE

Negli ultimi anni sono state pubblicate 3 revisioni sistematiche che hanno confrontato la chemioterapia peri-operatoria con la sola chirurgia. La chemioterapia peri-operatoria, indipendentemente dall'aggiunta della radioterapia, ha dimostrato un prolungamento significativo dell'OS: il vantaggio di sopravvivenza era più pronunciato nei tumori della giunzione gastro-esofagea e dell'esofago distale. Una metanalisi del 2016 ha dimostrato un vantaggio dell'OS del trattamento peri-operatorio rispetto alla chirurgia seguita dalla chemioterapia: tale beneficio era evidente nei pazienti trattati con la polichemioterapia, ma non in quelli trattati con la monochemioterapia. Pertanto, la polichemioterapia peri-operatoria deve essere presa in considerazione nei pz con interessamento linfonodale o cT3/T4. (Studio MAGIC: ECF x 3  $\implies$  chirurgia  $\implies$  ECF x 3).

## ADIUVANTE

Nei pazienti in stadio II-III sottoposti ad un intervento chirurgico sub-ottimale (linfadenectomia non ottimale (< D2) o R1, la chemioradioterapia (*Mcdonald*) adiuvante è da considerare come opzione terapeutica di prima intenzione.

Nei pazienti operati radicalmente in stadio II-III una polichemioterapia comprendente 5-FU/Capecitabina + Oxaliplatino è da prendere in considerazione.

- FOLFOX-6

-DE GRAMONT

- XELODA

## I LINEA

La chemioterapia rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento per i pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato non operabile e per i pazienti con malattia in fase metastatica. Gli obiettivi in questo "setting" di pazienti sono rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza, dalla palliazione dei sintomi e dal miglioramento della qualità di vita. Una metanalisi ha dimostrato che la chemioterapia è significativamente superiore rispetto alla sola terapia di supporto nel migliorare la sopravvivenza globale. La meta-analisi di *Wagner* ha dimostrato che i regimi di combinazione presentano un significativo in termini di OS rispetto alla monochemioterapia. La combinazione a 3 farmaci Docetaxel+Cisplatino+5Fluorouracile (DCF) è significativamente superiore alla combinazione di Cisplatino + 5Fluorouracile in termini di TTP, OS e RR. Questa combinazione è gravata da una importante tossicità midollare, tale da richiedere una profilassi con G-CSF. Lo studio **REAL-2** ha dimostrato la non inferiorità in termini di OS della sostituzione del Cisplatino con l'Oxaliplatino. Lo studio del gruppo **AIO** ha confrontato il regime FLO(5-FU i.c.+AF+OXA) con il regime FLP

(5-FU i.c. +AF +CDDP): sebbene lo studio non abbia raggiunto l'obiettivo primario rappresentato dalla superiorità della PFS del regime con l'Oxaliplatino, tuttavia nel sottogruppo di pz di oltre i 65 anni il regime FLO ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS. (6.0 vs 3.1 mesi). Lo studio **REAL-2** ha evidenziato la non inferiorità in termini di OS della sostituzione del 5FU i.c. con la Capecitabina. Anche lo studio **ML17032** ha dimostrato la non inferiorità in termini di PFS della sostituzione del 5FU i.c. con la Capecitabina. Una successiva meta-analisi nei 2 trials, ha evidenziato un modesto ma significativo beneficio in OS nei confronti dei pazienti trattati con la Capecitabina. I dati attualmente disponibili evidenziano una equivalenza di efficacia tra l'infusione continua del 5-FU e la Capecitabina. In uno studio randomizzato di fase III *Dankha* ha dimostrato la non inferiorità in termini di TTP e OS e un migliore profilo di tollerabilità, dei regimi contenenti Irinotecan + 5-FU rispetto all'associazione di 5-FU + CDDP. Lo studio randomizzato **ToGA** condotto nei pazienti HER-2 positivi ha dimostrato come l'aggiunta del TRASTUZUMAB ad una combinazione di CDDP+FLUOROPIRIMIDINE migliori significativamente l'OS, la PFS, il TTP e il RR rispetto alla sola chemioterapia.

- DCF

- FOLFOX-6

- DE GRAMONT- XELODA

- CDDP + 5-FU i.c./XELODA + HERCEPTIN

## II LINEA

Una meta-analisi del 2014 condotta da *Iacovelli* ha confrontato una chemioterapia di seconda linea (Irinotecan, Docetaxel, Ramucirumab, Everolimus) verso la migliore terapia di supporto (BSC). Il beneficio è stato più evidente nei pazienti che presentavano un buon PS e che hanno ricevuto una chemioterapia. Lo studio **RAINBOW** ha valutato l'impiego del Taxolo + Ramucirumab rispetto al Taxolo + Placebo. Questo studio randomizzato di fase III aveva come obiettivo primario l'OS. La sopravvivenza globale è stata più lunga nel braccio di combinazione (9.6 vs 7.4 mesi). Un analogo vantaggio si è osservato nella DFS (4.4 vs 2.9 mesi). Le tossicità più severe nel braccio di combinazione sono state Neutropenia G3-4 (40.7% vs 18.8%), Ipertensione Arteriosa di grado 3-4 (14.7% vs 2.7%). Lo studio di fase III condotto da *Fuchs*, in pazienti in progressione, dopo una prima linea a base di platino e fluoropirimidine, ha randomizzato pazienti a ricevere Ramucirumab in monoterapia vs placebo. L'impiego del Ramucirumab ha dimostrato un vantaggio in OS rispetto al braccio di controllo (5.2 vs 3.8 mesi).

- **TAXOLO + RAMUCIRUMAB**

- **RAMUCIRUMAB**

- **IRINOTECAN/Settimanale**

- **TAXOTERE**

## LINEE GUIDA VIE BILIARI.

Il carcinoma delle vie biliari è un gruppo eterogeneo di tumori altamente maligni comprendente i carcinomi della Colecisti, dell'Ampolla di Vater, i Colangiocarcinomi intraepatico e i Colangiocarcinomi extraepatici.

In Italia rappresenta l'1% delle nuove diagnosi di neoplasia, e l'1% e il 35 della mortalità oncologica rispettivamente nel sesso maschile e femminile.

## ADIUVANTE

Le evidenze in letteratura a sostegno di un trattamento chemioterapico adiuvante derivano da 2 studi randomizzati (*Neoptolemos 2012, Takada 2002*) e una metanalisi (*Horgan 2012*). Il primo studio (*Takada 2002*) i pazienti (K.pancreas, K.Papilla di Vater, k.Vie Biliari, K.Colecisti) venivano dopo resezione chirurgica, randomizzati a sola osservazione o a trattamento adiuvante: MITOMICINA C il giorno della chemioterapia, seguito da 5-FU x 5 giorni consecutivi nella I° e III° settimana post-chirurgica, seguito da 5-FU x os fino alla recidiva. Si è osservato un vantaggio a 5 anni per i pz affetti da K.Colecisti che ricevevano la chemioterapia in termini di OS (26% vs 14.4% ) e DFS (20.3% vs 11.6%). Nessuna differenza significativa è stata osservata nelle altre neoplasie.

Lo studio ESPAC-3 ha randomizzato pz operati (R0-R1) Alla sola osservazione post-operatoria o a chemioterapia adiuvante x 6 mesi (5FU+AF x 5 giorni q28 oppure GEMCITABINA 1,8,15 q28). Non sono state riportate differenze significative in OS mediana (32.5 mesi nel braccio di controllo e di 43.1 mesi nel braccio di chemioterapia adiuvante). Dopo correzione per fattori prognostici indipendenti (età, sede della neoplasia, grado di differenziazione, stato linfonodale), la differenza tra i 2 bracci ha raggiunto la significatività statistica: la GEMCITABINA ha riportato un migliore profilo di tollerabilità rispetto al 5-FU (stomatite 0% vs 11%, diarrea 4% vs 14%). *Horgan* nel 2012 ha condotto una metanalisi con l'obiettivo di stabilire l'impatto in termini di OS della chemioterapia, radioterapia o chemio-radioterapia rispetto alla sola chirurgia con intento curativo (R0 o R1). La metanalisi non ha riportato nessuna differenza significativa in OS tra la chirurgia da sola e la chirurgia seguita da qualsiasi trattamento adiuvante; tuttavia gli autori hanno osservato analizzando tutti gli studi di sola chemioterapia post-operatoria, un vantaggio significativo a favore del trattamento.

**I LINEA**

La maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo un intervento chirurgico radicale e potenzialmente curativo, la recidiva si presenta in oltre il 60 % dei casi, prevalentemente nei primi 2 anni dal trattamento resettivo. Nei pazienti metastatici il trattamento di riferimento è rappresentato dalla chemioterapia sistemica il cui obiettivo primario è prolungare la sopravvivenza dei pazienti nonché migliorarne la qualità della vita. Il beneficio della chemioterapia sistemica rispetto alla sola terapia di supporto è stato evidenziato in 2 studi randomizzati (*Glimelius 1996 – Sharma 2010*). I regimi di combinazione con 2 farmaci hanno dimostrato una significativa superiorità in termini di efficacia rispetto alla sola monochemioterapia, e, da un'analisi di sottogruppi, la combinazione della Gemcitabina con i derivati del platino (Cisplatino o Oxaliplatino) ha dimostrato una maggiore efficacia nel trattamento delle vie biliari avanzate. In uno studio di fase III pubblicato da *Valle* nel 2010, trial clinico randomizzato multicentrico, si è osservato che le sopravvivenze mediane dei pz che avevano ricevuto la doppietta rispetto a alla monochemioterapia erano di 11.7 vs 8.1 mesi; mentre la PFS mediana era di 8 vs 5 mesi. Inoltre i dati riportati con lo schema di combinazione CDDP + GEM sono stati confermati in uno studiomulticentrico condotto in Giappone. Una analisi dei 2 studi ha dimostrato la consistenza dei risultati, rafforzando il concetto dell'uso combinato (*Valle 2014*). Gli studi di fase II di combinazione di GEM con

OXALIPLATINO nel trattamento in I° linea hanno dimostrato un tasso di risposta globale variabile dal 15% al 50% e una OS mediana variabile dagli 8.3 ai 12.4 mesi (*André* 2006, *Lee* 2012, *Malka* 2014, *Manzione* 2007, *Verderame* 2006). Mancando tuttavia al momento uno studio randomizzato di confronto diretto tra i 2 regimi di combinazione (CDDP +GEM vs GEMOX), nel trattamento di I° linea, non è possibile definire la superiorità di un regime chemioterapico rispetto ad un altro: l'uso dell'Oxaliplatino può essere preso in considerazione in alcuni sottogruppi di pazienti a maggior rischio di effetti collaterali legati all'impiego del Cisplatino.

Un recente studio che ha analizzato i dati combinati del trial inglese **ABC-02** e del trial giapponese **BT22** ha dimostrato che sono i pazienti con un buon Performance Status (PS:0-1) che traggono maggiore beneficio dalla chemioterapia di combinazione. Di contro, pazienti con PS2 al momento sembra preferibile considerare la monochemioterapia con Gemcitabina come prima scelta di terapia sistemica. Infine, i pochi trial disponibili al momento hanno fornito risultati negativi relativamente all'impiego delle terapie a bersaglio molecolare nei pz con tumori delle vie biliari in stato avanzato. Nel **BINGO** trial (*Gruenberger* 2010) nessun vantaggio statisticamente significativo è stato osservato con lo schema Cetuximab+GEMOX.

Analogamente l'impiego del Panitumumab + GEMOX non ha migliorato la sopravvivenza (*Leone* 2016).

L'aggiunta dell'ERLOTINIB +GEMOX, pur determinando un maggior tasso di risposte obiettive (40% vs 21%), non migliora la sopravvivenza (Lee 2012).

## II LINEA

Data la rarità della malattia, l'outcome sfavorevole e lo scarso PS dei pazienti al momento della progressione dopo, una I° linea di chemioterapia, sono stati condotti pochi studi riguardanti la seconda od ulteriori linee. Dai dati disponibili, non è chiaro quale sia il beneficio di un ulteriore trattamento chemioterapico né tantomeno il regime più appropriato in questo setting. Nel 2014 sono stati pubblicati i risultati di una revisione sistematica dei dati in letteratura relativi al ruolo della chemioterapia di II° linea: dai dati complessivi è emersa una bassa qualità dell'evidenza a supporto dell'impiego di un trattamento di II° linea (Lamarca 2014). Gli studi di fase II che hanno valutato le Fluoropirimidine, da soli o in combinazione, hanno ottenuto risultati modesti con tassi di risposta non superiori al 10-15% e una OS mediana non superiore ai 6 mesi. Inoltre, l'aggiunta di un secondo chemioterapico ad una Fluoropirimidina non fornisce un vantaggio in termini di sopravvivenza, probabilmente a causa dell'aumento della tossicità in pazienti con scarso PS (Lee 2009). Da una analisi retrospettiva (Fornaro 2014) stratificando i pz in progressione dopo una I° linea, sulla base di 4 parametri clinici e di laboratorio (PS, CA19.9, Chirurgia sul tumore primitivo, PFS) ha

identificato 3 sottogruppi a prognosi differente: gruppo a prognosi favorevole (1 solo fattore prognostico negativo), gruppo a prognosi intermedia (1 o 2 fattori prognostici negativi), e un gruppo a prognosi sfavorevole (3 o 4 fattori prognostici negativi). Dall'analisi multivariata, il buon Performance Status rappresenta un importante criterio di selezione per identificare categorie di pz. che possono beneficiare di un trattamento chemioterapico di II linea (Fornaro 2014).

Al momento non disponiamo di dati di studi randomizzati che dimostrino il reale beneficio di un trattamento chemioterapico di II° linea e non è stato definito il tipo di schema più appropriato in questo setting.

E' in corso uno studio multicentrico randomizzato di fase III ABC-06, che propone di valutare nei pz in progressione dopo una I° linea, se l'utilizzo del 5-FU e dell'OXALIPLATINO (FOLFOX) determini un vantaggio di sopravvivenza rispetto al solo controllo attivo dei sintomi (drenaggio biliare, terapia antibiotica, terapia steroidea).

## LINEE GUIDA PANCREAS

Nel 2016 sono attesi in Italia circa 13.000 nuovi casi di carcinoma del pancreas, circa il 4% di tutti i nuovi casi di tumore, secondo le ultime stime AIRTUM. La mortalità rappresenta la 4° causa di morte nel sesso femminile (7%) e la 6° nel sesso maschile (5%): resta una delle neoplasie a prognosi più infausta con una sopravvivenza a 5 anni del 7%.

Il fumo di sigaretta rappresenta il fattore di rischio più importante (incidenza doppia/tripla rispetto ai non fumatori). Altri fattori di rischio sono l'obesità, l'alcool, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi, la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca. I fattori predisponenti genetici più noti, fino al 10%, sono rappresentate dalle Sindrome di Peutz-Jeghers (rischio aumentato di oltre 100 volte), la Sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma (20-30 volte), la mutazione germinale del gene BRCA-2, la Sindrome di Lynch.

Lo stato linfonodale e i margini di resezione sono riconosciuti in letteratura come i fattori prognostici più importanti.

La presenza di metastasi linfonodali è associata ad una prognosi sfavorevole, pertanto è fondamentale identificare e analizzare quanti più linfonodi loco-regionali possibili.

Lo studio retrospettivo di *Schwarz RE*, pubblicato nel 2006, ha analizzato una coorte di circa 20.000 pazienti, operati, non metastatici e senza infiltrazione dell'arteria mesenterica superiore e con almeno di 1 linfonodo esaminato.

E' stata analizzata la relazione esistente tra numero dei linfonodi esaminati e outcome nell'intera coorte, nei gruppi N0 ed N1 e in 4 sottogruppi (T1/2-N0, T3-N0, T1/2-N1, T3-N1). L'endpoint primario era l'OS. Si è osservato che il numero dei linfonodi negativo ed il numero totale dei linfonodi asportati hanno lo stesso livello di significatività. La differenza di sopravvivenza maggiore è stata osservata per l'intera coorte per un cut-off di 11 linfonodi, sebbene la sopravvivenza migliore è stata raggiunta nel gruppo con numero di linfonodi superiore a 16. Si raccomanda, pertanto, che almeno 15 linfonodi totali, o 10 linfonodi negativi, debbano essere presenti per definire una chirurgia ad intento curativo. La valutazione dei margini di resezione è un altro aspetto cruciale nel tumore del pancreas. Tuttavia non esiste una indicazione univoca per la determinazione di un R1 e diverse linee guida internazionali hanno proposto differenti valori soglia, al di sotto dei quali un margine debba essere coinvolto dalla neoplasia. Uno studio retrospettivo pubblicato da *Campbell F.* ha evidenziato che la presenza di tumore ad una distanza  $\leq 1$  mm è da considerarsi equiparabile ad un coinvolgimento diretto del margine stesso. Una ulteriore conferma è stata data da uno prospettico di coorte, pubblicato da *Hartwig* nel 2011, dove l'assenza di coinvolgimento dei margini (distanza  $> 1$  mm) risulta essere un fattore prognostico favorevole.

Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53

Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6: 127-31

Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 735-42

Campbell F, Smith RA, Whelan P, et al: Classification of R1 resections for pancreatic cancer: the prognostic relevance of tumour involvement within 1 mm of a resection margin. *Histopathology*. Sep;55(3):277-83, 2009

Hartwig W, Hackert T, Hinz U, et al: Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome. *Ann Surg*. Aug;254(2):311-9, 2011

Chang DK, Johns AL, Merrett ND, et al: Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. Jun 10;27(17):2855-62, 2009.

Jamieson NB, Chan NI, Foulis AK, et al: The prognostic influence of resection margin clearance following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. Mar;17(3):511-21, 2013.

Schwarz RE, Smith DD: Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol*. Sep;13(9):1189-200, 2006.

Tomlinson JS, Jain S, Bentrem DJ, et al: Accuracy of staging node-negative pancreas cancer: a potential quality measure. *Arch Surg*. Aug;142(8):767-723; discussion 773-4, 2007

\* Somministrare eparina a basso peso molecolare (CLEXANE 4000 UI 1 fl s.c./die) per tutta la durata della terapia.

## CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Lo studio randomizzato ESPAC-1 (pz operati radicalmente) ha valutato con disegno fattoriale 2 x 2 l'efficacia della CT(5FU i.c.) verso non CT, e l'uso della CT-RT verso il non uso della RT. I risultati, dopo un follow-up mediano di 4 anni, hanno evidenziato un vantaggio statisticamente positivo in OS nei pz che avevano ricevuto CT rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta (20.1 mesi vs 15.5 mesi). Al contrario, la sopravvivenza dei pz che avevano ricevuto CT-RT è risultata essere peggiore rispetto a quelli sottoposti a CT o solo osservazione (15.9 vs 17.9 mesi). Lo studio di fase III ESPAC-3 ha evidenziato una OS mediana (endpoint primario dello studio) di 23.0 mesi nei pz nel braccio 5-FU+AF vs 23.6 mesi in quelli nel braccio con GEMCITABINA. Non si è osservata differenza significativa nella DFS. Lo studio ESPAC-4 ha randomizzato pz a ricevere CT con GEMCITABINA + CAPECITABINA vs solo GEMCITABINA. Lo studio ha evidenziato una OS mediana (endpoint primario dello studio) di 28 mesi per il braccio con la doppietta rispetto i 25.5 mesi per il braccio con la GEM. La RFS mediana (endpoint secondario dello studio) è stata di 13.1 mesi per la monochemo e 13.9 mesi per il braccio di associazione. Pur essendo dati incoraggianti, tali dati non sono conclusivi, in quanto il follow-up immaturo non consente di considerare i risultati affidabili.

Lo studio CONKO-001 ha randomizzato pz a ricevere solo chirurgia oppure chirurgia seguita da GEMCITABINA x 6 mesi. Il gruppo trattato con CT ha ottenuto una DFS (endpoint primario dello studio) significativamente superiore rispetto alla sola chirurgia (13.4 vs 6.7 mesi). L'analisi aggiornata della OS ad un follow-up mediano di oltre 10 anni, ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo per il braccio con CT, con una sopravvivenza di 12.2 vs 7.7 mesi.

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A Randomized Trial of Chemoradiotherapy and Chemotherapy after Resection of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210. March 18, 2004

Neoptolemos JP, Palmer DH, Ganesh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. Vol 389. 10073,1011-1024. March 2017

Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1473-81

Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012 Jul 11;308(2):147-56

Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 350: 1200-10, 2004.

## CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

In una recente metanalisi pubblicata da *Zhannel* 2017 sono stati valutati 14 studi clinici sulla terapia neoadiuvante. Tra questi pazienti indipendentemente dal tipo di terapia eseguita, 1,8% ha avuto una risposta completa, il 14.6% una risposta parziale, il 62.2% una stabilità di malattia e il 13.4% una progressione di malattia. Molti studi sono terminati precocemente a causa del lento reclutamento dei pazienti e dei risultati preliminari poco significativi. La metanalisi include in un gruppo misto di 6 studi in cui vengono trattati con terapia neoadiuvante non solo pazienti resecabili, ma anche borderline resectable e localmente avanzati: pertanto i dati di questi pazienti non vengono estrapolati e analizzati con gli altri resecabili. Inoltre gli outcome nei resecabili non vengono analizzati suddividendo chemioterapia e chemioradioterapia neoadiuvante, rendendo così i dati disomogenei e non definitivi. Considerando il potenziale rischio di progressione tumorale durante la terapia neoadiuvante, tale trattamento deve essere valutato con cautela per i pazienti con tumori resecabili. Un recente studio retrospettivo pubblicato da *Mokdad*, la terapia neoadiuvante seguita dalla resezione ha un significativo vantaggio dell'OS rispetto alla resezione up-front (26 vs 21 mesi), ma alcuni esperti hanno sostenuto che questo beneficio della sopravvivenza può essere spiegato come un bias, definito "tempo immortale",

cioè l'esclusione dei pazienti deceduti dall'inizio della terapia prima dell'intervento.

Pertanto, nei pazienti con malattia resecabile, un trattamento neoadiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per migliorare gli outcome chirurgici ed oncologici.

Zhan HX, Xu JW, Wu D, et al: Neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Cancer Med*. 2017

Mokdad A A, Minter RM, Zhu H, et al. Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer Neoadjuvant therapy followed by resection versus upfront resection for resectable pancreatic cancer: a propensity score matched analysis. *J. Clin. Oncol*:515-522, 2017.

Lai T Y and Hu YW: Neoadjuvant therapy in resectable pancreatic cancer: immortal time bias and its correction. *J. Clin. Oncol* 1623, 2017

Esiste un sottogruppo raro di pazienti affetti da neoplasia localmente avanzata “*potenzialmente resecabile*”, che si caratterizza per un elevato rischio di resezione non radicale e di recidiva precoce dopo intervento chirurgico. *Tangha* condotto una revisione sistematica con metanalisi di studi clinici (18) riguardanti i trattamenti neoadiuvanti (CT ± RT). Il 65.3% dei pazienti è stato sottoposto ad intervento chirurgico con il 57.4% di resezioni R0. Gli autori concludono che i pazienti con malattia potenzialmente resecabile sottoposti a chemioterapieneoadiuvante presentano percentuali di resezioni R0 simili a quelle dei pazienti con malattia resecabile alla diagnosi con sopravvivenze simili. Riguardo i trattamenti effettuati, in 5 studi non era previsto un trattamento radioterapico mentre negli altri 13 studi è stata utilizzata una chemioradioterapia. Anche i

regimi di chemioterapia erano variabili: FOLFIRINOX in 4 studi, monoterapia in 7 studi con GEMCITABINA, 5-FLUOROURACILE o CAPECITABINA.

Si è osservato che l'impiego dello schema FOLFIRINOX si associava ad una maggiore probabilità di resezione chirurgica (72%) ma è anche gravato da una notevole tossicità.

Pertanto, nei pazienti potenzialmente resecabili, un trattamento chemioterapico preoperatorio può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa ad una resezione chirurgica immediata.

Petrelli F, Inno A, Barni S, Ghidini A, Labianca R, Falconi M, Reni M, Cascinu S; GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente) and San Raffaele Hospital. Borderline resectable pancreatic cancer: More than an anatomical concept. *Dig Liver Dis.* 2017 Feb;49(2):223-226. doi: 10.1016/j.dld.2016.11.010. Epub 2016 Dec 5.

Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *AnnSurgOncol* 13: 1035-46, 2006

Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 155:977-88, 2014

Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatology.* 16:28-37, 2016

## CHEMIOTERAPIA METASTATICO

### I°LINEA:

Uno studio di fase III pubblicato da *Burris* nel 1997 ha confrontato la monochemioterapia trattata con GEMCITABINA vs 5-FU. I risultati dello studio hanno evidenziato un beneficio clinico nel 23.8% nei pazienti trattati con GEM rispetto al 4,8% nei trattati con 5-FU. L'OS mediana è stata pari a 5.6 mesi con la GEM vs 4.4 mesi nei trattati con 5-FU.

In un trial clinico di fase III pubblicato da *Reni* nel 2005 si è osservato un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo in termini di PFS e OS, cui prevedeva l'impiego di 4 farmaci (CISPLATINO, EPIRUBICINA, GEMCITABINA, 5-FU) rispetto alla GEMCITABINA in monoterapia. La PFS a 4 mesi e l'OS a 4 mesi sono risultate maggiori nel braccio di combinazione rispetto alla GEMCITABINA, rispettivamente del 60% vs 28% e 5.4 vs 3.3. Di contro, le tossicità più severe, soprattutto a livello midollare, sono state più elevate nel braccio di combinazione. Uno studio francese di fase III randomizzato pubblicato da *Conroy* nel 2011, in pazienti con PS 0-1, venivano randomizzati a ricevere FOLFIRINOX vs GEMCITABINA. Lo schema a più farmaci ha ottenuto un vantaggio significativo, rispetto alla GEM, in termini di PFS (6.4 vs 3.3 mesi) ed in OS (11.1 vs 6.8 mesi). Da tenere ben presente il profilo di tossicità extraematologica di grado severo G3-4 (astenia 23%, vomito

15%,diarrea13%,neuropatia periferica 9%); si consiglia l'uso in profilassi primaria di G-CSF.E' bene scrinare con molta attenzioni i pazienti a cui sarà somministrato il suddetto schema (viste le tossicità) e che rispettino i seguenti criteri:

- pz giovani, no stent, no comorbidità gravi, potenzialmente operabili.

\* Se dopo che si è concluso il programma chemioterapico e non si è osservata una PD, ma una stabilità della malattia, l'impiego di una CT-RT di consolidamento dovrà essere oggetto di discussione collegiale.

Uno studio multicentrico di fase III pubblicato da *Von Hoff* nel 2013, i pazienti venivano randomizzati a ricevere ABRAXANE + GEMCITABINA vs GEMCITABINA. Lo studio ha dimostrato che il regime di combinazione si associava ad un aumento sia della PFS (5.5 vs 3.7 mesi) che della OS (8.5 vs 6.7 mesi). L'incidenza della tossicità >3 è stata superiore nel braccio di combinazione (neutropenia 38% vs 27%, neuropatia 17% vs 1%, affaticamento 17% vs 7%).

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 364: 1817-25, 2011

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

Burriss HA 3rd, 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* 2403-13. 1997

## II° LINEA:

I pazienti in progressione dopo una I° linea di trattamento e con un buon PS, un trattamento chemioterapico di II° linea può essere preso in considerazione come opzione terapeutica. Uno studio tedesco randomizzato di fase III CONKO-3 ha confrontato il regime OFF (OXALIPLATINO-5-FLUOROURACILE-AC.FOLINICO vs 5-FU-AF). Lo studio ha dimostrato un OS mediana di 5.9 mesi per il regime OFF vs 3.3 mesi per il regime 5-FU-AF.

Un'opzione terapeutica da valutare, sempre con molta attenzione, è l'impiego dello schema FOLFIRI, valutando principalmente gli effetti collaterali e la qualità di vita.

Oestle et al. JCO 2014, 23: 2423-2429; Wang-Gillam et al. Lancet 2016, 387:545-557

**\* CT NEOADIUVANTE**

- FOLFIRINOX

**\* CT ADIUVANTE**

- GEMCITABINA

**\* CT METASTATICO**

**I° LINEA:**

- GEMCITABINA + ABRAXANE
- FOLFIRINOX
- GEMCITABINA
- CAPECITABINA

**II° LINEA:**

- OFF
- FOLFIRI