



Chemioradioterapia nel carcinoma del pancreas localmente avanzato

Franco Corbella¹, Silvia Brugnattelli², Alessandra Cerica¹, Rossella D'Alba¹,
Ambrogia Baio¹, Dario Cavallini Francolini¹, Sara Colombo¹, Pietro De Vecchi¹,
Luigi Squillace¹, Flora Cammarano¹, Chiara Lucrezia Deantoni¹,
Nicola Alessandro Iacovelli¹, Patrizia Massaro¹, Barbara Noris Chiorda¹, Cinzia Plasmati¹

*¹S.C. di Radioterapia Oncologica, e ²U.O. di Oncologia Medica, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Chemioradioterapia nel carcinoma del pancreas localmente avanzato

Il carcinoma del pancreas è il secondo tumore più frequente del tratto gastrointestinale ed è associato ad una prognosi infausta in quanto viene generalmente diagnosticato in stadio già avanzato. La chemioradioterapia è in grado di influire sulla sopravvivenza prolungando l'intervallo di tempo libero da malattia e migliorando la resecabilità del tumore. Questo studio si è posto lo scopo di dimostrare l'efficacia e la tollerabilità della chemioterapia con Gemcitabina, seguita da radioterapia associata a somministrazione bisettimanale di basse dosi di Gemcitabina in pazienti affetti da adenocarcinoma del pancreas localmente avanzato, non metastatico. Sono stati curati 20 pazienti con diagnosi istologica di carcinoma pancreatico. Il follow-up medio è stato di 10 mesi (range 1-27); dopo la conclusione dello schema terapeutico 4 pazienti hanno raggiunto una stabilità locale di malattia, 7 pazienti sono andati incontro a progressione locale, e in 9 pazienti sono comparse metastasi a distanza. I disturbi maggiormente riscontrati durante il trattamento sono stati nausea e anoressia; il 25% dei pazienti non ha lamentato alcun effetto collaterale.

Chemoradiotherapy in locally advanced pancreatic carcinoma

Pancreatic cancer is the second most common tumor of the gastrointestinal tract and is associated with a poor prognosis because it is generally diagnosed in advanced stage. Chemoradiotherapy is able to affect the survival by prolonging the time interval free of disease and improving the resection of the tumor. This study is aimed to demonstrate the efficacy and tolerability of chemotherapy with Gemcitabine, followed by radiotherapy combined with weekly administration of low doses of Gemcitabine in patients with non metastatic and locally advanced adenocarcinoma of the pancreas. 20 patients with histological diagnosis of pancreatic cancer were treated. The follow-up was of 10 months (range 1-27), after completion of the regimen 4 patients achieved a stable local disease, 7 patients experienced local progression, and metastases appeared in 9 patients. The most common complaints during treatment were nausea and anorexia, 25% of patients did not complain of any side effects.

Introduzione

Il carcinoma del pancreas è il secondo tumore più frequente del tratto gastrointestinale e rappresenta la quinta causa di morte per neoplasia [1]. La sintomatologia caratteristica di questo tumore, come dolore, calo ponderale e ittero, si presenta tardivamente e la diagnosi viene quindi posta quando la malattia è già in stadio avanzato; ciò comporta una prognosi infausta e un elevato tasso di mortalità, con una sopravvivenza a 5 anni che non raggiunge il 20%. L'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo è quello chirurgico, basato su un intervento di duodenocefalopancreasectomia, ma solo il 10-20% dei pazienti presenta una malattia resecabile, e la sopravvivenza a lungo termine rimane comunque bassa anche nei pazienti operati [2]. La chemioterapia e la radioterapia vengono effettuate con un approccio sia adiuvante che neoadiuvante per ottenere un downstaging delle neoplasie inizialmente non reseccabili. Ad oggi l'agente chemioterapico maggiormente utilizzato è la Gemcitabina, farmaco ciclo specifico che interferisce con la replicazione e la riparazione del DNA e che è stato dimostrato avere un effetto radiosensibilizzante [3]. La radioterapia effettuata con intento curativo prevede la somministrazione, sulla loggia pancreatica, di una dose totale di 45-50 Gy con frazionamento convenzionale di 1.8-2 Gy/die per 5 giorni la settimana [4].

Materiali e metodi

Nel periodo da novembre 2002 a luglio 2011 sono stati arruolati 20 pazienti, 8 femmine e 12 maschi, con un'età media di 61.6 anni (range 42-79). In 12 pazienti la neoplasia era localizzata alla testa del pancreas, in 3 al corpo, in 2 a livello della testa e del corpo e in 3 al corpo e alla coda. La diagnosi istologica di adenocarcinoma duttale moderatamente differenziato o indifferenziato era stata posta in 19 pazienti, mentre solo un paziente presentava un carcinoma acinoso. Al momento della diagnosi gli stadi prevalenti secondo la classificazione TNM 2009 erano il III e il IIb rispettivamente con 7 e 5 pazienti; seguivano lo stadio IV (4 pazienti), IIa (3 pazienti) e lo stadio Ia con un solo paziente. I pazienti inclusi nello studio dovevano avere età >18 anni, con uno WHO performance status ≤ 2 e un carcinoma pancreatico localmente avanzato, non resecabile né metastatico, confermato dall'esame istologico; i pazienti dovevano inoltre presentare esame emocromocitometrico e funzionalità epatica e renale entro i limiti di norma. La positività dei linfonodi retroperitoneali extraregionali e un'anamnesi positiva per pregressa radioterapia sull'addome sono stati considerati criteri di esclusione.

I pazienti arruolati sono stati inizialmente sottoposti a due cicli di chemioterapia con Gemcitabina alla dose di 1,000 mg/mq in infusione endovenosa in 30 minuti, con schema G1, 8, 15 q28d. Al termine della fase di chemioterapia è stata effettuata una stadiazione completa di malattia con esami ematochimici e di diagnostica per immagini (ecografia addome e TC addome). Nel caso di documentazione di malattia stazionaria o con risposta parziale i pazienti procedevano con la seconda fase del trattamento, che prevedeva l'inizio, entro due settimane dal termine della chemioterapia, della radioterapia sulla loggia pancreatica con una dose totale di 45Gy (frazionamento convenzionale di 1.8 Gy/die per 5 giorni/settimana) (Figure 1-3) con concomitante somministrazione bisettimanale di Gemcitabina alla dose di 40 mg/mq in infusione intravenosa in 30 minuti. Alla fine della chemioradioterapia concomitante è stata effettuata una nuova stadiazione biochimica e strumentale della malattia. Tutti i pazienti che non presentavano progressione di malattia hanno continuato la chemioterapia con Gemcitabina alla dose di 1,000 mg/mq, con stadiazione biochimica e strumentale ogni due cicli di terapia e fino a progressione di malattia.

Risultati

Gli obiettivi di questo studio sono stati la valutazione della fattibilità e della tossicità di questo nuovo schema di trattamento, nonché la valutazione del beneficio clinico, della tollerabilità, della qualità di vita, della reseccabilità chirurgica dopo trattamento e della sopravvivenza libera da malattia.

Il follow-up medio è stato di 10 mesi (range 1-27). Dopo la conclusione della chemioradioterapia concomitante 4 pazienti (20%) hanno raggiunto una stabilità locale di malattia, 7 pazienti (35%) sono andati incontro a progressione locale, e in 9 pazienti (45%) sono comparse metastasi a distanza a livello polmonare, epatico, encefalico e della parete toracica. Il massimo intervallo libero da malattia registrato è stato di 17 mesi. I disturbi maggiormente riscontrati durante il trattamento sono stati nausea (40%) e anoressia (20%), mentre vomito, diarrea, astenia, dispepsia, dolori addominali e stipsi sono stati registrati meno frequentemente; il 25% dei pazienti non ha lamentato alcun effetto collaterale.

Ad oggi 3 pazienti sono viventi, mentre 13 sono deceduti; 4 pazienti sono stati persi al follow-up.

Discussione

La radioterapia e la chemioterapia sono state ampiamente riconosciute come l'approccio terapeutico maggiormente efficace nei pazienti affetti da carcinoma pancreatico localmente avanzato non reseccabile [5]. Negli ultimi anni la Gemcitabina ha assunto un ruolo sempre più di rilievo, diventando l'agente chemioterapico di prima linea nella cura del carcinoma del pancreas. Questo farmaco è infatti ben tollerato, ha un basso profilo di tossicità e ha mostrato una maggior efficacia in termini di responsività alla terapia e di controllo della sintomatologia rispetto al 5-Fluorouracile [6]. È stato inoltre dimostrato un effetto radiosensibilizzante della Gemcitabina, che rende tale farmaco idoneo alla somministrazione concomitante alla radioterapia. In letteratura esistono diversi studi che mettono a confronto il 5-Fluorouracile e la Gemcitabina, evidenziando una maggior tossicità di quest'ultimo farmaco [7]. Nella nostra esperienza la chemioterapia di induzione con Gemcitabina seguita dalla somministrazione bisettimanale di basse dosi di Gemcitabina concomitante alla radioterapia si è dimostrata fattibile e in generale ben tollerata dai pazienti. In conclusione nel carcinoma del pancreas l'unico approccio terapeutico potenzialmente curativo è quello chirurgico, ma solo una minoranza di pazienti presenta una malattia completamente reseccabile. La chemioradioterapia ha ancora un ruolo controverso, ma si è dimostrata efficace nella palliazione della sintomatologia neoplastica nonché nel dare un discreto controllo locale di malattia con un lieve miglioramento delle sopravvivenza e una tossicità non rilevante.

Tabelle e figure

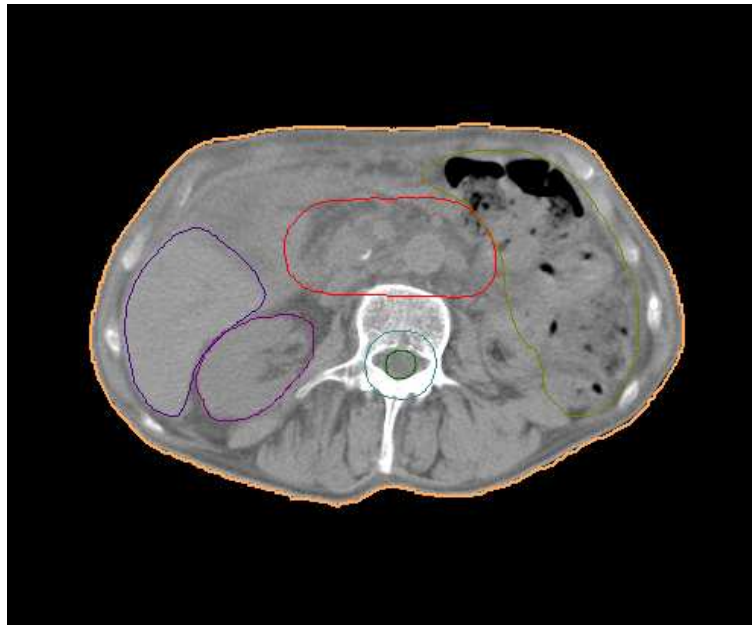


Figura 1. Scansione assiale TC con contornamento del volume bersaglio (rosso) e di alcuni organi a rischio: intestino (marrone chiaro), fegato (viola scuro), rene destro (viola chiaro), midollo spinale (verde chiaro), midollo espanso (verde scuro) ovvero midollo spinale con margine di sicurezza per ovviare ad eventuali errori di posizionamento.

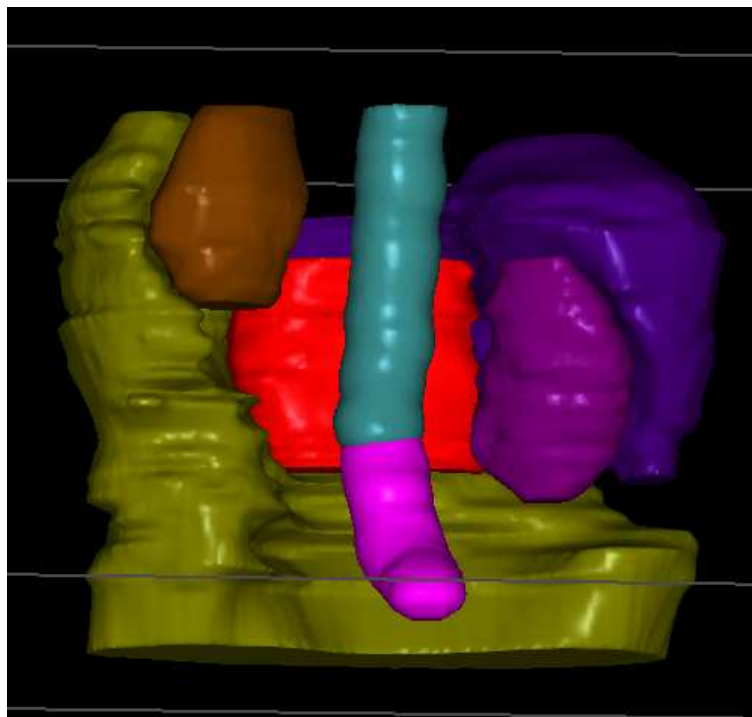


Figura 2. La ricostruzione tridimensionale dei volumi evidenzia i rapporti tra il volume bersaglio (rosso) e gli organi a rischio: intestino (marrone chiaro), fegato (viola scuro), rene destro (viola chiaro), rene sinistro (marrone scuro), midollo espanso (verde scuro), cauda equina (rosa).

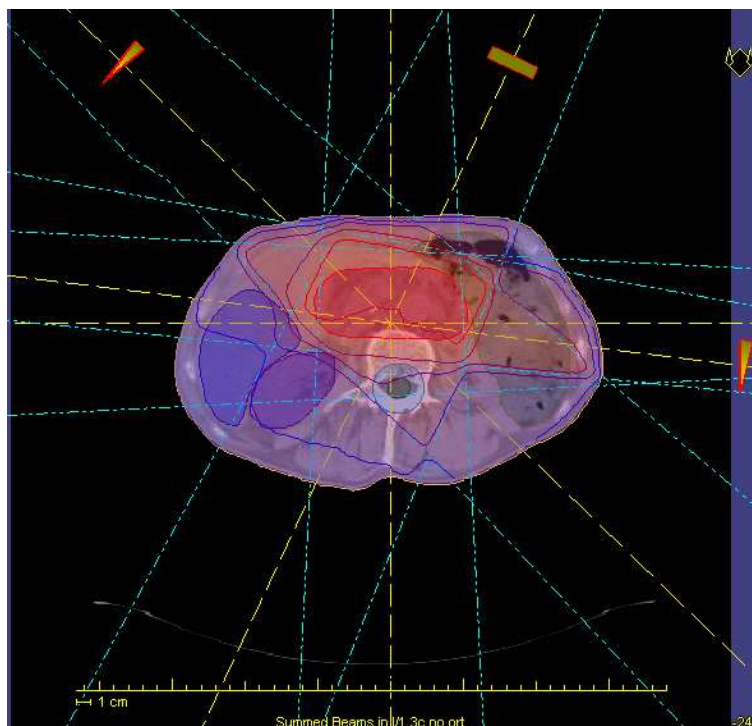


Figura 3. Rappresentazione grafica di piano di terapia 3DCRT, con curve di isodose relative al 90%, 95%, 100% e 107% della dose prescritta. Sono inoltre raffigurati i tre fasci di terapia.

Bibliografia

1. American Joint Committee on Cancer.
2. Cooke EW, Hazard L. Curative radiation therapy for pancreatic malignancies. *Surg Clin N Am* 2010;90:341-354.
3. Milas L, Fujii T, Hunter N et al: Enhancement of tumor radioresponse in vivo by gemcitabine. *Cancer Res* 1999;59:107-114.
4. Principles and practice of radiation oncology. *LWW ed*, London, UK 1995.
5. Van Tienhoven G, Gouma DJ, Richel DJ. Neoadjuvant chemoradiotherapy has a potential role in pancreatic carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(1):27-33.
6. Burris 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* 1997;15:2403-2413.
7. Atasoy BM, Dane F, Uçuncü Kefeli A et al. Concomitant chemoradiotherapy with low-dose weekly gemcitabine for nonmetastatic unresectable pancreatic cancer. *Turk J Gastroenterol* 2011;22(1):60-64.