

**36° MEETING ANNUALE DELL'ASCO
AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY**

NEW ORLEANS – LOUISIANA

20-23 MAGGIO 2000

Stomaco

Trattamento attuale: Malattia metastatica: chemioterapia sec. lo schema ECF(Epi-Platino-Fluoro) studio randomizzato del Royal Marsden Hospital 274 pz ECF vs. FAMTX.

Sopravvivenza mediana con ECF 8.7 mesi vs. 6.1 mesi con FAMTX. (4 mesi con BSC).

14% dei pz. vivi a 2 anni.

1999 Trial italiano (Cascinu) PELF settimanale (5-FU,cisplatino,epi,leucovorin, glutatione e filgrastim) 105 pz.

RR 62% vs.10% dei primi schemi utilizzati (5-FU in monochemio, FAM)

Sopravvivenza mediana 11 mesi.

2000 Trial dell'Intergroup (J. Macdonald): chemio-radioterapia adiuvante (5-FU-leucovorin + RT 45 Gy vs. nessun trattamento dopo resezione curativa). 603 pz. OS 60% per i pz. trattati vs. 50% del braccio di controllo ad una mediana di 33 mesi di follow-up.

RFS 32 mesi vs. 20 nel braccio di controllo.

E' il I studio che dimostra un vantaggio della terapia adiuvante.

Prospettive future: testare in adiuvante i regimi che hanno dato le migliori risposte nella malattia avanzata (ECF-Cascinu).

Ricercare il migliore schema di chemioterapia da associare alla RT come ad es. cisplatino, gemcitabina, Taxani.

Pancreas

Una review di tutti i dati disponibili dimostra che la polichemioterapia non è superiore alla monochemioterapia e che il vantaggio sulla sopravvivenza è molto piccolo (33 settimane vs. 15 con BSC).

Il 36% dei pz che ricevono chemioterapia presentano una migliore qualità di vita rispetto al 10% di quelli che ricevono BSC (EORTC trial: 5-FU + leucovorin +/- etoposide vs. BSC).

Burris et al. in uno studio prospettico randomizzato di fase III con gemcitabina in monochemio ha riscontrato un incremento dell'OS minimo ma statisticamente significativo confrontato con 5-FU settimanale 600 mg/mq (5.7 vs. 4.4 mesi).

La sopravvivenza ad 1 anno è del 18% con la Gemcitabina vs. il 2% con 5-FU.

RT : Il ruolo della RT è stato indagato dal GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) con l'unico studio randomizzato sulla terapia adiuvante del cancro pancreatico. I pz. venivano randomizzati dopo la resezione a terapia radiante associata a 5-FU o ad osservazione: 4000 cGy associati a 5-FU 500 mg/mq/die per 3 giorni all'inizio di ogni ciclo di 2 settimane di RT. Al termine della RT il 5-FU veniva somministrato sett. per 2 anni. Il gruppo trattato ha presentato una sopravvivenza a due anni del 43% vs. il 18% del gruppo di controllo.

IORT: uno studio retrospettivo di 159 pz che hanno ricevuto trattamento radiante esterno 4000-6000 cGy o 4500-5500 cGy in combinazione con un boost intraoperatorio. Non c'è una differenza significativa sulla sopravvivenza mediana e a lungo termine tra i due trattamenti ma il controllo locale di malattia è del 82% nei pz. trattati con IORT vs. il 48% di quelli trattati con solo RT esterna.

Prospettive future: in attesa dei risultati di uno studio prospettico randomizzato del RTOG (Radiotherapy Oncology Group) sul trattamento adiuvante chemioradio con 5-FU o Gemcitabina. Testare anche altri farmaci da utilizzare come radiosensibilizzanti quali il Paclitaxel o il cisplatino.

Colon avanzato

5-FU somministrato per 5 giorni consecutivi ogni 28 gg. o settimanalmente (> negli Stati Uniti), o in infusione continua (> in Europa), in associazione a Leucovorin, resta il farmaco di base per il trattamento del carcinoma del colon avanzato.

Il 20% dei pz. trattati con questo farmaco presentano una RP>50%. Una meta-analisi di tutti i trials clinici condotti su questo argomento ha evidenziato un > RR per l'i.c. ma non differenze nell'OS.

Negli ultimi anni sono stati testati 2 nuovi agenti citotossici che si sono dimostrati attivi nel ca del colon e che presentano un meccanismo d'azione diverso da quello del 5-FU: **irinotecan** ed **oxaliplatino**.

L'Irinotecan è una camptotecina metabolizzata a livello epatico ed è un inibitore della topoisomerasi I che inibisce la riparazione del DNA.

2 Studi randomizzati europei:

- 1) 189 pz -> Irinotecan 2) 127 pz -> Irinotecan
- 90 pz -> BSC 129 pz -> 5-FU i.c.

Entrambi gli studi hanno dimostrato un prolungamento della sopravvivenza ed un RR del 13-15% nel braccio con Irinotecan giustificando l'uso di questo farmaco in II linea.

Attualmente sono in corso 2 trials clinici di fase III, uno negli Stati Uniti e l'altro in Europa, per testare l'efficacia dell'Irinotecan in I linea nel cancro del colon metastatico.

		Pz valutabili	RR	PFS mediana(mesi)	OS
	CPT-11 sett. + 5-FU/LV sett.	225	40%	6.9	14.4
676 pz. Saltz et al.	5-FU/LV (loading)	219	21.9%	4.4	12.6
	CPT-11	223	17.9%	4.2	12.0

	Pz. valutabili	RR	PFS(mediana mesi)	OS
CPT-11 + 5-FU/LV	198	41%	6.7	16.8
5-FU/LV	187	23%	4.4	14.0

385 pz.
Douillard
et al

Un altro studio dell'intergroup negli Stati Uniti ed in Canada sta testando l'efficacia dell'Irinotecan + 5-FU/LV sett. vs. 5-FU/LV sett. come terapia adiuvante nel III stadio del cancro del colon.

Oxaliplatino

E' l'unico farmaco a base di platino ad essere efficace nel trattamento del cancro del colon presentando un RR del 24% nei pz non pretrattati e del 10% come singolo agente o in associazione a 5-FU/LV in pz che hanno ricevuto un precedente trattamento con 5-FU.

2 studi prospettici randomizzati, entrambi francesi, hanno testato l'impatto dell'aggiunta dell'oxaliplatino al 5-FU/LV nel colon metastatico.

L'Oxaliplatino è stato somministrato in i.c. in associazione a FU/LV in cronomodulata vs. FU/LV i.c.

Entrambi gli studi hanno dimostrato un >RR (53% vs. 16% nel I studio; 50% vs. 22% nel II studio) ed una > PFS mediana (8.7 mesi vs. 6.1 sia nel I che nel II studio) nel braccio dell'oxaliplatino.

Attualmente NSABP nel trial randomizzato C-07, sta paragonando FU/LV sett. vs FU/LV sett. + oxaliplatino come terapia adiuvante dopo resezione degli stadi II e III di ca del colon.

Mammella: High Dose Chemoterapy

I trials clinici presentati all' ASCO 1999 (Scandinavian Trial, Peters Trial) hanno dato risultati inconclusivi. L'unico studio positivo è stato quello di Bezwuoda che è risultato essere una frode accademica.

In considerazione del fatto che comunque l'uso delle alte dosi in adiuvante nel ca della mammella ad alto rischio (4>N+ >9) rimane una ipotesi ragionevole e quindi da verificare, numerosi sono i trials clinici in corso. I 2 maggiori sono:

Intergroup INT 0121: CHT standard(Fluoro-doxo-ciclofosf.) vs. Fluoro-Doxo-Ciclofosfamide-> HDCT (ciclofosf. 6000 mg/mq e Thiohepa 800 mg/mq).

The Southwest Oncology Group SWOG 9623: doxo-Paclitaxel-ciclofosfamide a dosi intensificate vs. lo standard doxo- ciclofosfamide -> HDCT.

Chemioterapia adiuvante negli N+

Due trials clinici hanno valutato l'aggiunta del Paclitaxel allo standard AC.

NSABP B-28: 3000 pz. N+ arruolate: AC x 4

AC-> T 225

CALGB 9344: 3170 pz. N+ arruolate (1994-1997) AC (60-75-90 mg/mq) x 4 +/- T 175 x 4

L'aggiunta del Paclitaxel ha ridotto la percentuale di recidive del 22% e quella di mortalità del 26%, mentre non c'è alcun vantaggio con la doxo a dosaggi più alti.

Studi in corso (dose-dense therapy)

CALGB 9471 A 60 -> T 175-> C 600 ogni 21 gg. x 4

A 60-> T175 ->C 600 ogni 14 gg. x 4 + G-CSF

AC -> T 175 ogni 21 gg. x 4

AC -> T 175 ogni 14 gg. x 4 + G-CSF

ECOG 2197 AC x 4

ATt 50/50 x 4

c-erbB-2

E' un recettore per il fattore di crescita epiteliale amplificato o sovraespresso nel 20-30% dei tumori mammari.

L'amplificazione o la sovraespressione di questo gene può avere importanti implicazioni cliniche.

- 1) c-erbB-2 come fattore prognostico: vari articoli hanno riportato una peggiore prognosi per i T. c-erbB-2 + vs. - dopo terapia adiuvante. Questo è comunque un dato ancora da confermare in considerazione della grande eterogeneità degli studi eseguiti soprattutto in relazione alla selezione dei pz.
- 2) Endocrinoterapia: i T. ER+, c-erbB-2 + presentano una prognosi peggiore dei T. ER+, c-erbB-2-. Tuttavia i clinici comunque raccomandano l'aggiunta dell'ormonoterapia alla chemioterapia anche nei ER+, c-erbB-2 +.
- 3) Chemioterapia adiuvante: i T. c-erbB-2 + presentano resistenza a regimi chemioterapici tipo CMF mentre sono sensibili a regimi contenenti antracicline. Per quanto riguarda i regimi con Taxani i dati sono ancora contraddittori.
- 4) Sensibilità al Trastuzumab: la terapia con questo anticorpo è supportata da studi preclinici che hanno dimostrato la attività nei T. c-erbB-2 + meglio se in associazione a chemioterapia.