

**DIAGNOSI E TERAPIA DEL CANCRO DELLO
STOMACO: COSA FARE NEL 2022
IL RUOLO DELL'ONCOLOGO**

**TERAPIA PERIOPERATORIA:
QUANDO E PERCHE'**

Dr.ssa Michela Squadroni

U.O. Oncologia

Humanitas Gavazzeni – Bergamo

Adenocarcinoma gastrico

I numeri

- Incidenza: 4% di tutte le neoplasie, quinto posto per mortalità. Sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi 25%
- Nella maggior parte dei casi diagnosticato in fase avanzata (metastatico o localmente avanzato non resecabile)
- Prognosi infausta, con elevata percentuale di recidive postchirurgiche (soprattutto in pazienti con estensione locale e metastasi linfonodali locoregionali)
- Chirurgia radicale è unica possibilità di trattamento con finalità curativa. Indicata comunque terapia perioperatoria per aumentare le probabilità di guarigione

Stadiazione

Una corretta stadiazione consente di definire il miglior percorso terapeutico da intraprendere

- **EGDS**: definisce la sede di neoplasia (cardias, fondo, corpo, antro)
- **TC torace addome con mdc**: definisce l'estensione locale di neoplasia (contatti con organi circostanti, metastasi linfonodali locoregionali, metastasi a distanza). Encefalo si richiede in caso di sintomi sospetti
- **EUS**: identifica lo stadio con maggior esattezza (T e N)
- **PET TC con FDG**: approfondimento in caso di dubbie metastasi alla TC
- **Laparoscopia diagnostica**: completa lo studio di neoplasia, identifica eventuale carcinosi peritoneale non evidenziabile alla TC

Chemioterapia peri-operatoria

Chemioterapia che precede e/o segue l'intervento chirurgico

EVOLUZIONE NEL TEMPO

CHIRURGIA seguita da follow-up



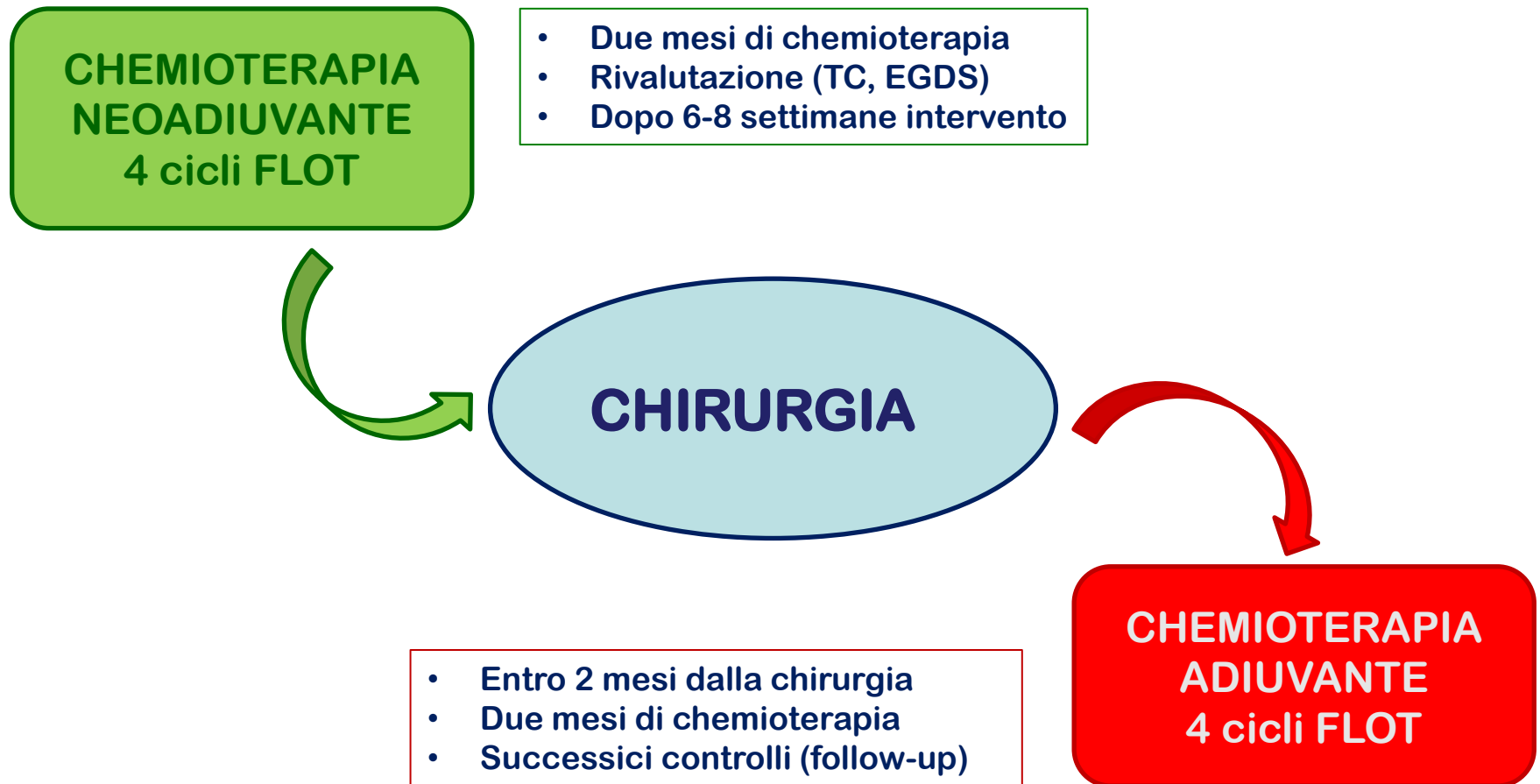
Chirurgia seguita da **CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE**



Chirurgia associata a **CHEMIOTERAPIA PERIOPERATORIA**
(ECF e FLOT)

TERAPIA PERIOPERATORIA

Attualmente lo standard terapeutico nella malattia localmente avanzata (T3-4 e/o N+) alla diagnosi



Chemioterapia neoadiuvante

Chemioterapia preoperatoria in paziente con malattia resecabile

...E ALLORA PERCHE' EFFETTUARLA?

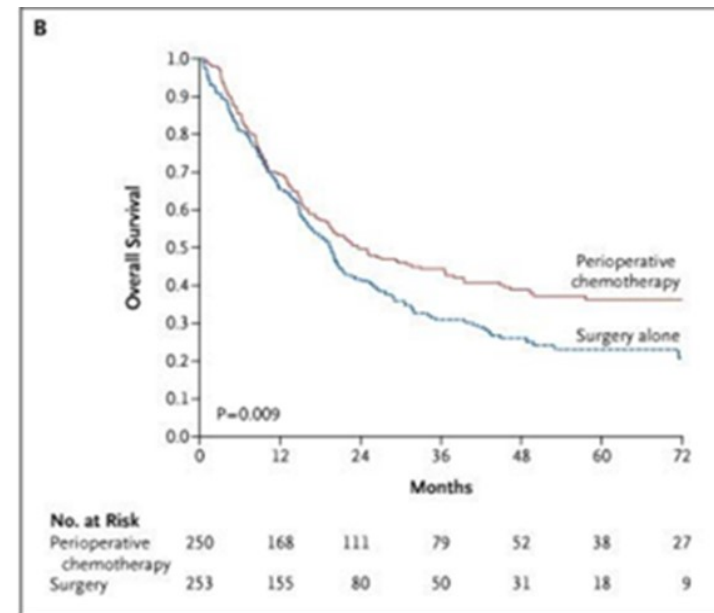
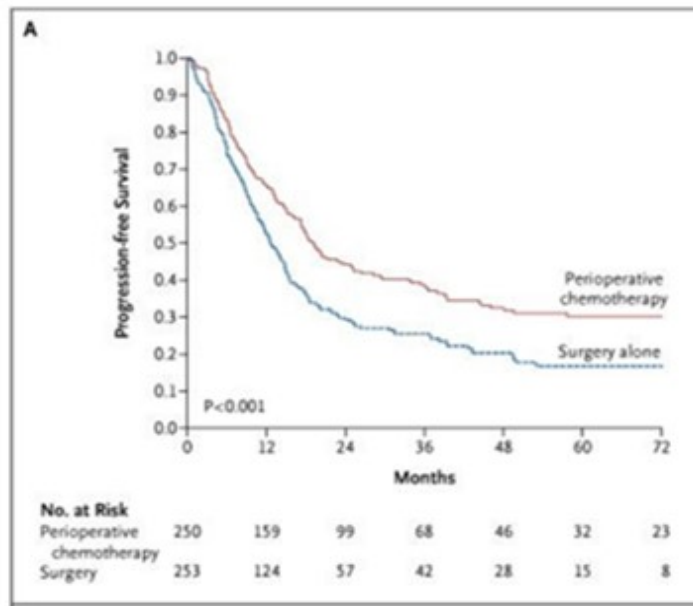
- **DOWNSTAGING**: riduce l'estensione di neoplasia sia a livello gastrico che l'interessamento linfonodale
- **MIGLIORAMENTO DELL'OUTCOME CHIRURGICO**: aumenta probabilità di resezioni radicali, aumento di sopravvivenza e riduzione del rischio di recidiva
- **COMPLIANCE**: meno rischi e meglio tollerata che nel post-operatorio. Più probabilità di adeguata somministrazione e di beneficio clinico
- **SFATIAMO UN FALSO TIMORE**: progressione in corso di terapia è indice di micrometastasi alla diagnosi non evidenti radiologicamente, di chemioresistenza e predittivo di rapida progressione postchirurgica
Non perdita di tempo ma selezione dei pazienti effettivamente suscettibili di chirurgia con intento curativo

Chemioterapia perioperatoria

Nel 2006 studio di chemioterapia perioperatoria dimostra vantaggio in OS e PFS rispetto alla sola chirurgia

Nuovo standard di trattamento: ECF perioperatorio (3 cicli pre e postoperatori)

Cunningham, *N Engl J Med* 2006



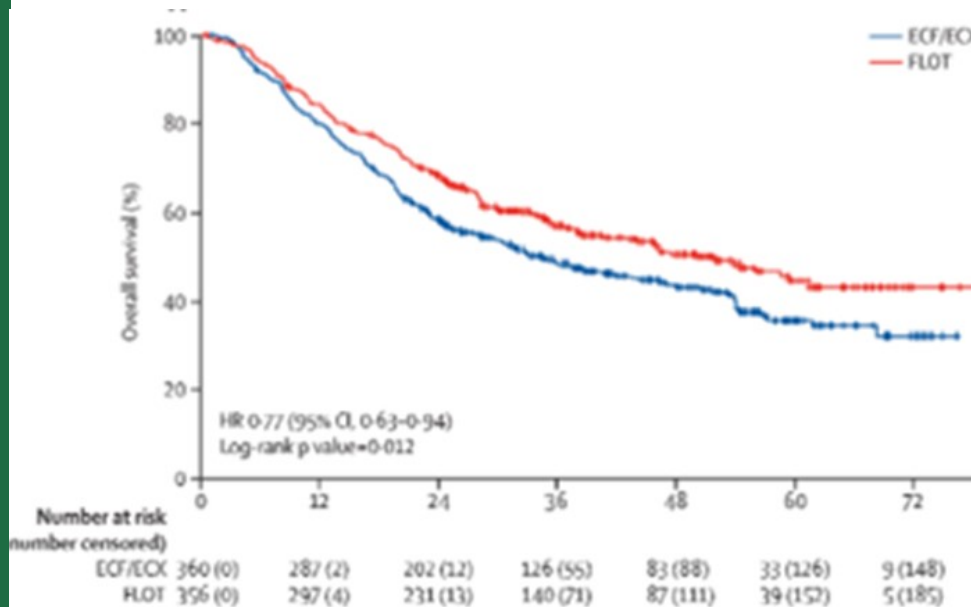
- Riduzione del rischio di recidiva del 34% (HR 0.66)
- Riduzione del rischio di decesso del 25% (HR 0.75)
- Sopravvivenza a 5 anni 36% vs 23% (Chemio vs Chirurgia)
- Circa il 50% non ha effettuato la chemioterapia postoperatoria

Chemioterapia perioperatoria

Attualmente lo standard di trattamento è chemioterapia secondo schema FLOT (4 cicli ogni 2 settimane → chirurgia → 4 cicli)

- 5Fluorouracile in infusione continua per 48 ore
- Lederfolin (Acido Folinico)
- Oxaliplatino
- Taxotere

Al-Batran SE, et al. The Lancet 2019



Confronto con ECF/ECX

- Aumento della sopravvivenza del 23% rispetto a ECF/X (HR 0.77)
- mOS 50 vs 35 mesi (trattamento con ECF)
- Risposte patologiche: 25% ypT1, 49% ypN0

Chemioterapia neoadiuvante

CRITERI DI SCELTA

TUMORE

- Malattia localizzata ad alto rischio di recidiva
 - T3-4 (ogni N)
 - N+ (ogniT)
- Tentativo di conversione da non resecabile a resecabile
- Non a rischio di complicanze acute (sanguinamenti, perforazione...)
- Neoplasia non metastatica! (conferma con laparoscopia)

PAZIENTE

- Condizioni generali buone / discrete (Performance ECOG 0-1)
- Età inferiore a 75 anni
- Sintomi correlati alla neoplasia parzialmente limitanti la decisione (dolore, anemia grave, disfagia, cachessia)
- Comorbidity: cardiologiche, neurologiche, diabete mellito, pazienti immunodepressi, farmaci concomitanti

Chemioterapia perioperatoria

Profilo di tossicità (FLOT) COSA ASPETTARSI

- Astenia, fatigue, inappetenza molto frequente
- Tossicità ematologica: leucopenia, neutropenia, neutropenia febbrile. Molto frequente, spesso richiede supporto di fattori di crescita granulocitari
- Tossicità gastrointestinale: diarrea, nausea, vomito, disgeusia. Molto frequente
- Mucosite: cavo orale, gastrite del moncone gastrico, candidosi orale
- Tossicità neurologica: parestesie a mani e piedi, faringea, dolori crampiformi agli arti e dolori muscolari diffusi. Molto frequente
- Alopecia (> 90%)
- Aumentato rischio di reazioni allergiche (premedicazione steroidea per Docetaxel)

Chemioterapia adiuvante

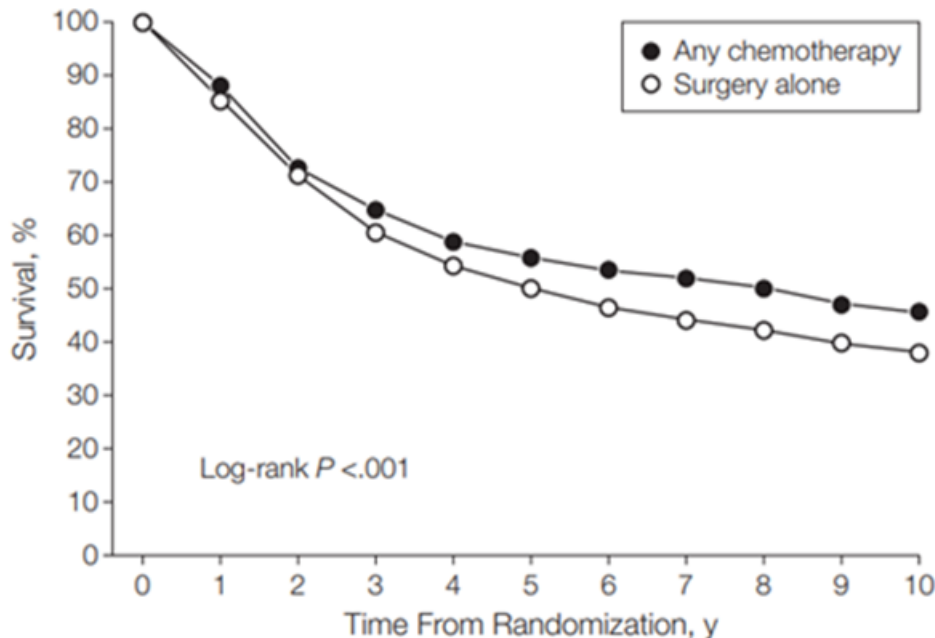
Postchirurgica (se non eseguita preoperatoria)

OBIETTIVO: aumentare la sopravvivenza riducendo il rischio di metastasi a distanza dopo l'intervento chirurgico

Schemi chemioterapici:

- 5Fluorouracile(o capecitabina) + Oxaliplatino per 6 mesi o
- 5Fluorouracile/ledefolin (deGramont)

Sopravvivenza mediana: chirurgia vs chirurgia + chemioterapia adiuvante



- Riduzione del rischio di morte del 18%
- Riduzione del rischio di recidiva del 18%
- 5y OS 55.3% vs 49.6 (chirurgia)
- Schemi di CT con fluoropirimidine

The GASTRIC Group. JAMA. 2010;303(17):1729-1737

Chemioterapia adiuvante

QUANDO PROPORLA

- **Malattia con metastasi linfonodali locoregionali (N1-2-3)**
 - **Malattia localmente avanzata (T3-T4)**
- **Pazienti di età inferiore a 75 anni (non evidenze di beneficio in over 75)**

PRO

- **Chirurgia radicale con minor rischio di sintomi correlati al cancro (disfagia, dolore, rischio di sanguinamento...)**
- **Basso profilo di tossicità clinica ed ematologica**
- **Possibilità di sospensione anticipata in caso di non adeguata tolleranza**

CONTRA

- **Lento recupero postoperatorio può ridurre la percentuale di pazienti candidabili a chemioterapia (circa il 50-60%)**
- **Rischio di peggioramento di qualità di vita (nausea, vomito, dimagrimento)**
- **Non possibile definire l'effettiva efficacia**

Chemioterapia adiuvante

Nella pratica clinica? COSA VALUTARE PER DECIDERE

- Stadio di neoplasia (T e N)
- Aggressività di neoplasia (istologia, grading di differenziazione, modalità di esordio...)
- **Età del paziente (non indicata negli over 75)**
- **Comorbidità (cardiologiche, dismetaboliche, neurologiche)**
- **Condizioni generali del paziente**
 - Complicanze post-operatorie
 - Stato nutrizionale e capacità di alimentarsi
 - Performance Status sec ECOG (solo in pz in condizioni buone o discrete, ECOG 0-1)
 - Tempo intercorso dalla chirurgia (non superiore a 2-3 mesi)

Chemioterapia adiuvante

Profilo di tossicità COSA ASPETTARSI

- Astenia, fatigue, inappetenza
- Tossicità gastrointestinale: diarrea, nausea, vomito (raro)
- Mucosite: cavo orale, gastrite del moncone gastrico, candidosi orale
- Tossicità cutanea: sindrome mano piede (desquamazione cute mani e piedi di varia entità) non frequente
- Tossicità ematologica: leucopenia, neutropenia, piastrinopenia (raramente gravi, ma potrebbero richiedere modificazione della scheda di trattamento)
- Rara: tossicità cardiologica (coronarospasmo da 5fluorouracile)
- Se aggiunta di platino
 - Aumentato rischio di nausea, vomito e tossicità ematologica
 - Tossicità neurologica: parestesie mani e piedi, faringea, crampi e dolori muscolari

Follow up dopo chirurgia

Riscontro precoce di ripresa locale o a distanza di neoplasia

- Per i primi due anni controlli clinici ogni 4 mesi
 - Esami ematici comprensivi di emocromo, funzione epatica, renale, CEA e CA 19.9
 - TC addome/Ecografia addome ogni 4-6 mesi
 - TC torace o Rx torace ogni 4/6 mesi
 - TC encefalo solo se sintomi neurologici
- Da 2 a 5 anni controlli ogni 6 mesi (stessi esami)
- Dopo 5 anni fino a 7-8 dalla diagnosi controllo annuale con esami ematici, ecografia addome e radiografia del torace.
- EGDS ripetuta ad un anno dalla chirurgia, se negativa a 3 e 5 anni e successivamente ogni 5 anni
- NB esami di secondo livello (PET TC con FDG, RM ,, altro) se dubbi diagnostici alla TC

NB in caso di richiamo sintomatico possono/devono essere richiesti esami specifici in base al quadro clinico

Grazie per l'attenzione

michela.squadroni@gavazzeni.it

**DIAGNOSI E TERAPIA DEL CANCRO DELLO
STOMACO: COSA FARE NEL 2022
IL RUOLO DELL'ONCOLOGO**

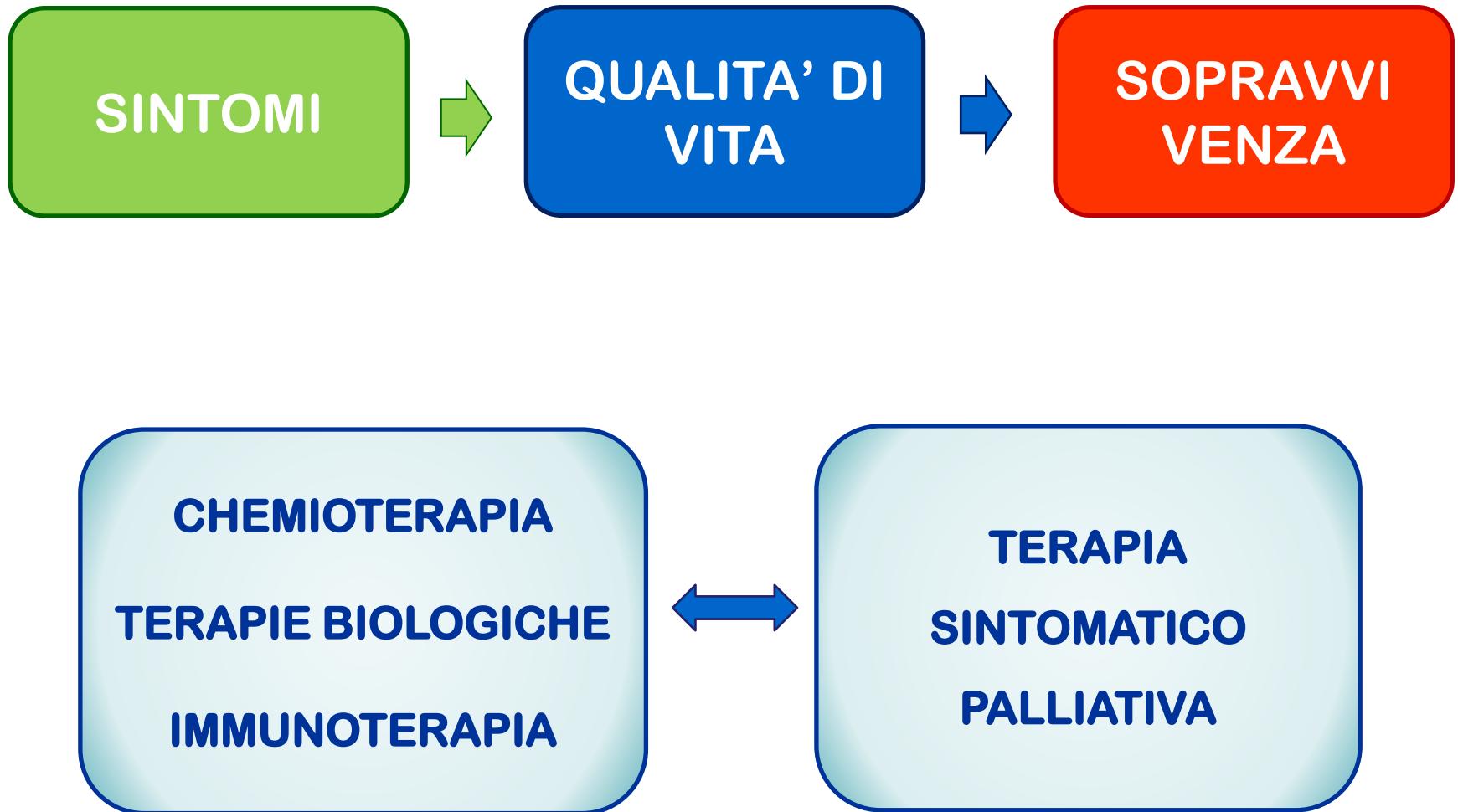
**TERAPIA DELLA MALATTIA
AVANZATA**

Dr.ssa Michela Squadroni

U.O. Oncologia

Humanitas Gavazzeni – Bergamo

OBIETTIVI DA RAGGIUNGERE



MALATTIA METASTATICA

- La maggior parte dei pazienti si presenta con malattia metastatica all'esordio
- **Sedi** preferenziali di metastasi: fegato, peritoneo, linfonodi. Meno frequenti: osso e polmone
- **Sintomi di esordio** (la maggior parte dei pazienti):
Disfagia
Anoressia
Calo ponderale
Dolore addominale
Sanguinamenti
- **Prognosi infausta** a breve in assenza di trattamento (inferiore a 6 mesi).
- **Con l'introduzione della chemioterapia e terapie biologiche sopravvivenza mediana circa 12-14 mesi....si può migliorare!**

Come scegliere la giusta terapia?

IL PAZIENTE AL CENTRO

Performance Status ECOG 0-1 (2)

Paucisintomatico o adeguato controllo dei sintomi con terapia di supporto

Adeguato stato nutrizionale o capacità di alimentarsi

Valutazione di comorbidità

Età (?)



Performance Status ECOG (2) 3-4

Mancato controllo dei sintomi nonostante terapia di supporto

Rapido scadimento delle condizioni generali

Cachessia

Valutazione di comorbidità

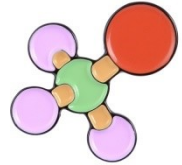
Età (?)

**CHEMIOTERAPIA
TERAPIA BIOLOGICA
IMMUNOTERAPIA**

**TERAPIA SINTOMATICO
PALLIATIVA**



Chemioterapia ma non solo Terapia di prima linea



BIOLOGIA DELLA NEOPLASIA

Her2 NEGATIVO

Chemioterapia con

- Fluoropirimidina (5FU/Capecitabina)
- +/- Sali di platino (Cisplatino/Oxaliplatino)

XELOX, FOLFOX, CF, PFL

Her2 POSITIVO

TRASTUZUMAB

(anticorpo monoclonale)

+

Chemioterapia con

- Fluoropirimidina (5FU/Capecitabina)
- Cisplatino

MSI, PDL1%, PDL1 CPS...

IMMUNOTERAPIA

NB Non ancora disponibile nella pratica clinica



NELLA PRATICA CLINICA

CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA

- FOLFOX/XELOX (oxaliplatino + 5FU/Capecitabina ogni 2/3 settimane)
- CF (cisplatino+5FU ogni 3 settimane)
- Monoterapia con fluoropirimidina
- Schede personalizzate (terapia settimanale a basse dosi come PFL, riduzione dosaggi o modificazioni tempistiche)

CONTROLLO DELL'ATTIVITA' DI CHEMIOTERAPIA

Dopo 2-3 mesi dall'inizio rivalutazione con:

- TC torace addome con mdc
- Marker (CEA, CA 19.9)
- Valutazione dell'andamento clinico (beneficio clinico?)



Se Risposta o Stabilità (PR o SD)

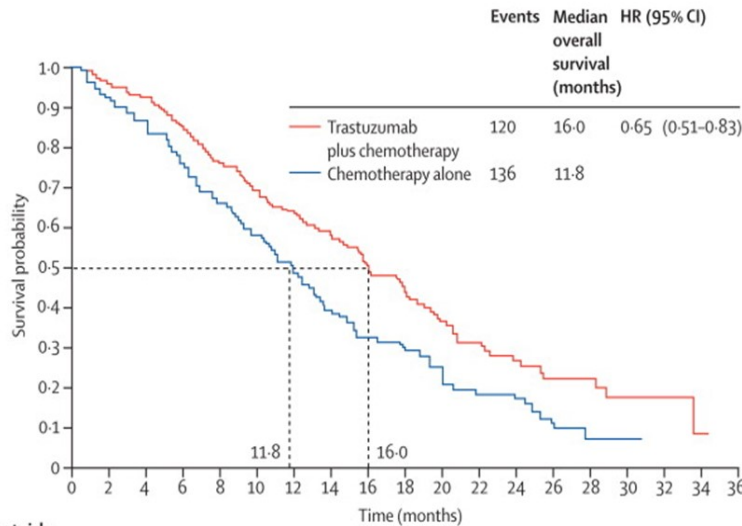
- Prosegue chemioterapia (STOP platino dopo 4-6 mesi per rischio di tossicità neurologica)
- Valutazione «mantenimento» con Fluoropirimidina



Se Progressione

- Chemioterapia di seconda linea
- Terapia biologica
- Solo terapia palliativa

Chemioterapia + trastuzumab



- **TRASTUZUMAB** anticorpo monoclonale anti-Her2 (recettore di membrana)
- Her2 espresso in circa 15-20% dei tumori gastrici
- **Trastuzumab + Cisplatino + 5 FU** aumenta sopravvivenza rispetto a sola chemioterapia (16 vs 11.8 mesi)

Bang J, et al. Lancet 2010

CONTROLLO DELL'ATTIVITA'

Dopo 2-3 mesi dall'inizio rivalutazione con:

- TC torace addome con mdc
- Marker (CEA, CA 19.9)
- Valutazione dell'andamento clinico (beneficio clinico?)
- Monitoraggio periodico di funzione cardiaca (ecocardiogramma)

Se Risposta o Stabilità (PR o SD)

- Prosegue chemioterapia + Trastuzumab fino a 4-6 mesi per cisplatino
- Se risposta mantenuta prosegue con trastuzumab (+/-) fluoropirimidina fino a PD o tossicità

Profilo di tossicità

CHEMIOTERAPIA

- Astenia, fatigue (molto frequente)
- Tossicità ematologica: leucopenia, piastrinopenia, anemia. Frequente, raramente grave
- Tossicità gastrointestinale: diarrea, nausea e vomito frequenti. Il cisplatino ha maggiore tossicità emetogena
- Tossicità neurologica (cisplatino e oxaliplatino): parestesie mani, piedi e faringe accentuati dal freddo, crampi e dolori muscolari, disgeusia. Molto frequenti, tossicità dose dipendente, persistente anche dopo il termine della chemioterapia
- Tossicità renale: prevalentemente causata dal cisplatino
- No alopecia
- *Sola Fluoropirimidina meglio tollerata (solitamente diarrea, mucosite, astenia)*

TRASTUZUMAB

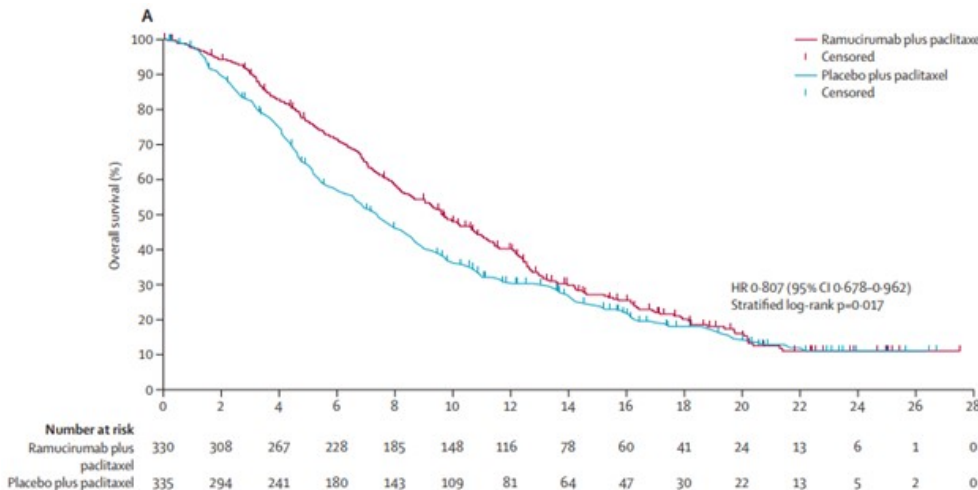
- In monoterapia ben tollerato
- Astenia, fatigue saltuariamente
- Tossicità cardiologica: riduzione di FE (solitamente reversibile), scompenso cardiaco. Non frequente **NB CONTROLLO ECOCARDIOGRAFICO OGNI 3 MESI**
- Tossicità polmonare (interstiziopatia) molto rara

SECONDA LINEA DI TERAPIA

- Circa il 40% dei pazienti riceve seconda linea di chemioterapia (peggioramento clinico rapido)
- Minore probabilità di risposta a prima linea
- Necessario valutare con attenzione rischi/benefici

ATTUALE STANDARD

- **Ramucirumab (anticorpo antivascolare) + Taxolo settimanale**
- **Ramucirumab monoterapia**
- **Solo taxolo o docetaxel**



- Ramucirumab + taxolo aumenta sia OS che PFS rispetto a solo taxolo
- Dopo sei cicli di chemioterapia, se risposta mantenuta si può proseguire con solo ramucirumab
- In paziente non suscettibili di chemioterapia si può somministrare Ramucirumab in monoterapia

Wilke, et al. Lancet Oncology 2014

Profilo di tossicità

TAXOLO SETTIMANALE

- Astenia, fatigue (molto frequente)
 - **Tossicità ematologica**: raramente (solitamente leucopenia o piastrinopenia)
 - **Tossicità gastrointestinale**: stipsi abbastanza frequente, saltuariamente diarrea, raramente nausea e vomito
 - **Tossicità neurologica**: parestesie, dolori muscolari e crampi (abbastanza frequente)
 - **Alopecia**: frequente
 - Aumento del rischio di **reazione allergiche**: premedicazione steroidea
- Solitamente non oltre sei mesi per rischio di tossicità neurologica**

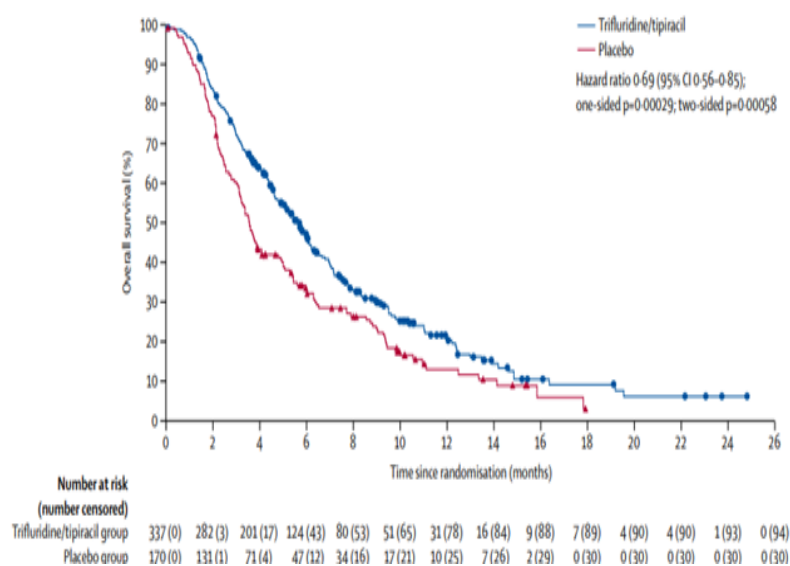
RAMUCIRUMAB

- **In monoterapia ben tollerato**
 - Ipertensione arteriosa (frequente)
 - Aumentato rischio di eventi trombotici o sanguinamenti
 - Leucopenia (non frequente)
 - Proteinuria (non frequente)
- Se RISPOSTA può essere proseguito fino a progressione o tossicità limitante**

OLTRE LA SECONDA LINEA DI TERAPIA

- Raramente proponibile per condizioni generali non permissive
- Finora non standard (monoterapia con irinotecan? FOLFIRI?) con elevato rischio di recidiva
- Recente approvazione di Trifluridina/tipiracil (Lonsurf) che ha dimostrato vantaggio in sopravvivenza rispetto a placebo

Shitara, et al. Lancet Oncology 2018

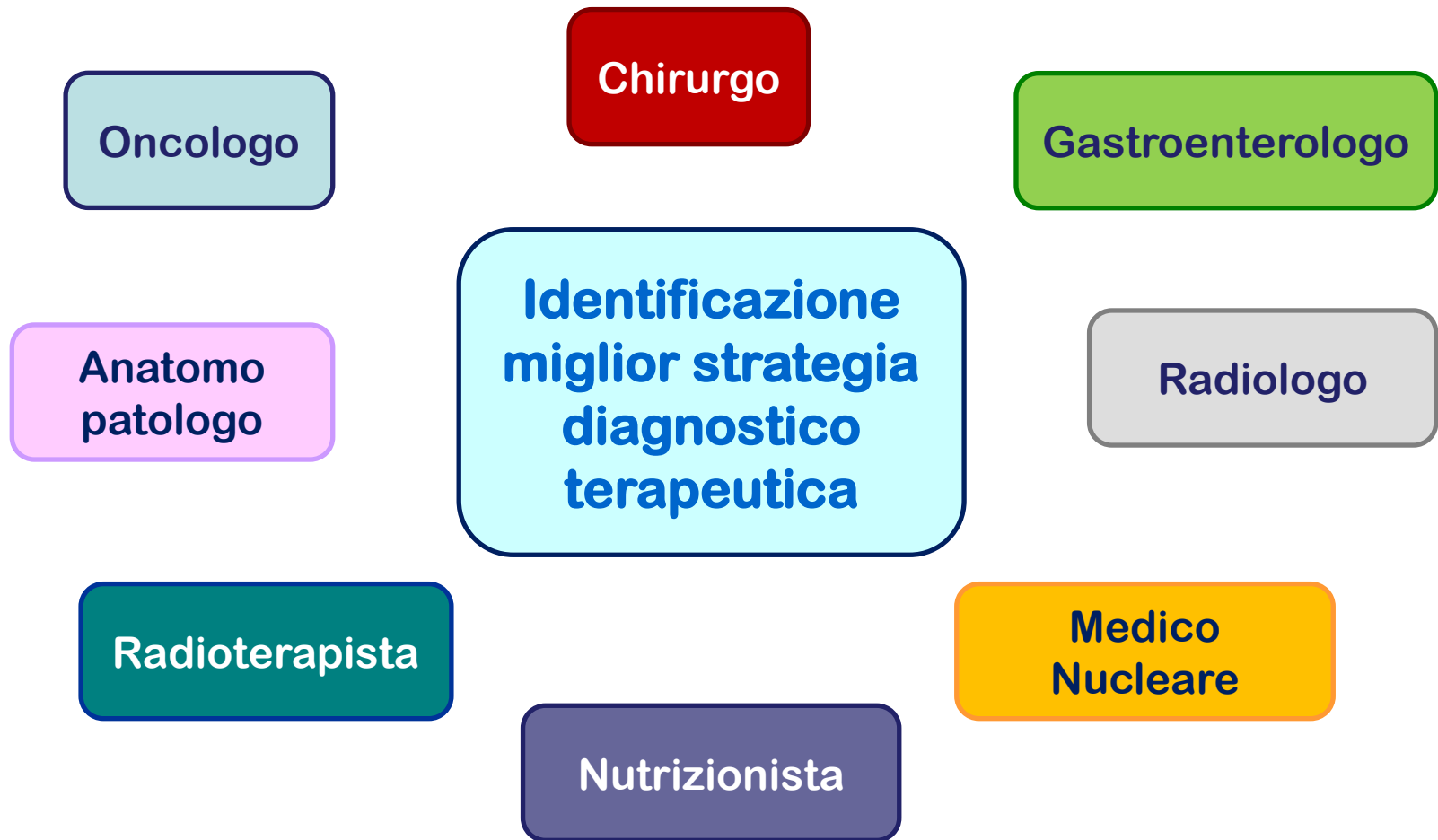


GESTIONE CLINICA e TOSSICITA'

- Terapia orale (assunta per 2 settimane ogni 28 giorni)
- Rivalutazione dopo 2/3 cicli, prosegue fino a progressione o tossicità
- Tossicità gastrointestinale (nausea molto frequente), astenia moderata, leucopenia e neutropenia molto frequenti

MULTIDISCIPLINAREITA'

Per poter fornire al paziente le cure migliori è necessario condividere le scelte con i vari professionisti che valutano il paziente durante il suo percorso



Un esempio.....

Paziente A.Z. nato nel 1948

Novembre 2019

Diagnosi endoscopica di adenocarcinoma gastrico

Alla TC malattia apparentemente localizzata a stomaco e linfonodi locali

Riunione multidisciplinare: si concorda laparoscopia esplorativa a completamento di stadiazione in vista di eventuale terapia preoperatoria.

Dicembre 2019

Laparoscopia Esplorativa: riscontro di microcarcinosi peritoneale (confermata istologicamente). Completamento di studio anatomico patologico: determinazione di Her2 risultata negativa

Gennaio – Luglio 2020

Chemioterapia di prima linea con XELOX, con risposta parziale alla TC

Luglio 2020-settembre 2021 Proseguiva con terapia di «mantenimento» con capecitabina senza evidenza di progressione. NB ottime condizioni generali

Dicembre 2021

Riunione multidisciplinare: vista la durata della risposta radiologica si concorda per relaparoscopia esplorativa ed eventuale resezione gastrica (se assenza di metastasi)

Gennaio 2022

Dopo laparoscopia esplorativa (non metastasi peritoneali) intervento di gastroresezione radicale. Diagnosi: adenocarcinoma gastrico, ypT3pN3M0

Grazie per l'attenzione

michela.squadroni@gavazzeni.it