



Il trattamento multimodale del cancro gastrico in fase avanzata

Gianni Mura¹, Davide Cavaliere¹, Francesca Tauceri¹, Luca Frassinetti², Massimo Framarini¹, Alessio Vagliasindi¹, Annamaria Marzullo³, Nicola Moles¹, Giorgio Maria Verdecchia¹

The multimodal treatment of advanced-staged gastric cancer

Background

Gastric cancer in Western countries is often diagnosed in an advanced or metastatic stage, with poor prognosis. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) may improve both resectability and survival, but seems to be ineffective in reducing the risk of peritoneal recurrence.

Purpose

To present a multimodal approach to advanced-stage gastric cancer by NAC, identifying potential chemo-responder patients by a basic 18F-FDG CT-PET scan, followed by radical surgery and hyperthermic intraperitoneal perfusion (HIPEC).

Methods

Twenty-four patients with T3-T4NX gastric cancer were enrolled between March 2005 and February 2008; a basic 18F-FDG CT-PET scan was performed to identify potential chemo-responder patients, followed by staging laparoscopy and NAC (4 cycles of weekly PELF) for PET-positive patients. Patients with a reduction of the tumoral standard uptake value (SUV) greater than 35% after two cycles of NAC were considered metabolic responders to chemotherapy and completed therapy before surgery (radical D2 gastrectomy). In case of positive cytology/perigastric peritoneal nodules of carcinosis or gastric serosal infiltration a 60' HIPEC (41.5-42.5°C) with a solution containing Cisplatin (25 mg/l/mq) and Mitomicin C (3.3 mg/l/mq) was performed. Ten patients completed the neoadjuvant treatment: 1 patients refused surgery and 9 were operated on (HIPAC was associated in 8 patients).

¹ U.O. di Chirurgia e Terapie Oncologiche Avanzate
Ospedale "Morgagni-Pierantoni" - Forlì

² U.O. di Oncologia Medica
Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori - Meldola (Forlì)

³ U.O. Semplice di Medicina Nucleare
Ospedale "Morgagni-Pierantoni" - Forlì

Results

At semi-quantitative anatomic-pathological evaluation of the response to chemotherapy, 4 patients showed a sub-total or total regression of the tumoral mass, 2 showed partial regression, and 3 incomplete regression. Two of the 5 patients who were PET-negative at the baseline scan died 3 and 6 months respectively after surgery and 2 had a follow-up of only 3 months. Of the 9 patients who completed treatment and were operated on, 2 died (1 after 9 months due to peritoneal carcinosis and 1 after 27 months due to recurrence of retro-peritoneal lymph node disease). The remaining 7 patients are still living. The patient who refused surgery died after 4 months from progression of the disease.

Conclusions

In locally-advanced stage gastric cancer, a multi-modal approach is to be preferred. R0 surgery is the main therapy, associated with NAC whenever possible. FDG-PET could identify the responders to chemotherapy and HIPEC in selected cases could reduce the local and peritoneal recurrences.

Key words: gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, HIPEC.

La scarsa sopravvivenza per carcinoma gastrico nei Paesi occidentali è legata al fatto che esso si presenta spesso già in fase localmente avanzata o metastatica. La sopravvivenza a 5 anni è correlata allo stadio pTNM, con lo stadio linfonodale come principale fattore prognostico.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Gianni Mura
Via Cimabue, 19 - 52100 Arezzo
Tel.: 347-5595679
E-mail: gianmura@gmail.com

Nelle ultime decadi si è assistito ad una promettente tendenza al miglioramento della sopravvivenza; questo dato è da porre in relazione con la maggiore diffusione anche in Occidente della linfadenectomia estesa, associata alla chirurgia resettiva¹.

Il tasso di recidiva in questi pazienti è comunque elevato e per tale motivo si sono sviluppate strategie per ridurre le recidive e migliorare la sopravvivenza. Prospettive incoraggianti sembrano aprirsi grazie ad un approccio multimodale alle neoplasie in fase avanzata². Nel cancro gastrico l'utilizzo della chemioterapia adiuvante da sola è risultato insoddisfacente e non è possibile attualmente considerarla uno standard terapeutico, mentre risultati più incoraggianti sono stati ottenuti ricorrendo alla chemioterapia neoadiuvante e alla successiva chirurgia resettiva.

Nonostante il razionale convincente ed i risultati promettenti di alcuni studi pilota^{3,4}, i *trial* randomizzati di Yonemura e il *Dutch Randomised FAMTX trial* sono stati deludenti^{5,6}. I più recenti *trial*, britannico (MAGIC) e francese (FNCLCC 94012-9703), sono stati i primi a dimostrare i vantaggi, in termini di sopravvivenza, della chirurgia resettiva associata a chemioterapia neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia^{7,8}. Uno dei problemi maggiori sembra essere l'identificazione dei pazienti potenzialmente *responder* alla terapia; un ulteriore aspetto è rappresentato dalla difficoltà nel monitoraggio e nella valutazione della risposta alla terapia stessa. Recentemente la PET con 18-fluoro-deossiglucosio (FDG-PET) è stata utilizzata per valutare in maniera precoce la risposta alla chemioterapia⁹⁻¹². La mancanza di captazione (PET-negatività) in una parte dei pazienti con neoplasie gastriche è stata da alcuni autori^{9,12} correlata con la minore responsività alla chemioterapia e con una prognosi peggiore.

Un ulteriore problema è il limite che la chemioterapia sistemica sembra avere nel prevenire e trattare la diffusione peritoneale. Di conseguenza, si potrebbe ottenere un miglioramento nel controllo regionale della malattia aggredendo il "bersaglio peritoneo", allo scopo di ridurre il tasso di recidive peritoneali. La chemio-perfusione intra-peritoneale ipertermica (HIPEC) nella carcinosi diffusa di origine gastrica è considerata dalla maggior parte degli autori un'opzione palliativa¹³. Al contrario, sono numerosi gli studi, sia *trial* di fase III che meta-analisi, che evidenziano la sua efficacia quando utilizzata con intento curativo in regime adiuvante, in assenza di carcinosi diffusa¹⁴⁻¹⁶.

In questo lavoro presentiamo la nostra esperienza preliminare nel trattamento multimodale del cancro

gastrico in fase avanzata, con chemioterapia neoadiuvante modulata sulla FDG-PET, seguita da chirurgia radicale e HIPEC.

MATERIALI E METODI

Dal marzo 2005 al febbraio 2008, presso la U.O. di Chirurgia e Terapie Oncologiche Avanzate dell'ospedale "Morgagni-Pierantoni" di Forlì, sono stati sottoposti a chirurgia per carcinoma dello stomaco 89 pazienti, 59 uomini e 30 donne con un'età media di 72 anni (range: 38-92), su un totale di 103 giunti all'osservazione nello stesso periodo.

Nella Tabella I sono descritte la sede e il tipo istologico delle neoplasie gastriche degli 89 pazienti operati. Sessantatre pazienti erano in stadio clinico avanzato; 54 di questi sono arrivati fino alla chirurgia ma solo 24 presentavano i criteri di inclusione stabiliti e sono stati pertanto inseriti nel presente studio.

Le procedure di stadiazione hanno compreso l'endoscopia, la TC toraco-addominale e la laparoscopia.

I criteri di inclusione previsti sono stati:

- presenza di adenocarcinoma gastrico T3 o T4, confermata da biopsia, indipendentemente dall'interessamento dei linfonodi regionali (cT3-T4, Nx);
- assenza di metastasi a distanza.

La presenza di noduli metastatici omentali o peritoneali perigastrici non è stata considerata criterio di esclusione.

Sono stati considerati non eleggibili i pazienti:

- con tumori sanguinanti;
- con diabete di grado medio-severo;
- sottoposti a precedente chemio- o radio-terapia;
- in trattamento dialitico;
- con età > 75 anni.

L'età > 75 anni ha costituito il più frequente criterio di esclusione dal protocollo.

Durante la fase di stadiazione preoperatoria è stata eseguita una FDG-PET con somministrazione per via en-

Tabella I - Sede e tipo istologico delle neoplasie gastriche (89 pazienti)

Sede		Istotipo sec. Lauren	
III superiore	18	Intestinale	70
III medio	24	Diffuso	13
III inferiore	37	Misto	6
Linite	10		

dovenosa di 370 MBq di 18 F-FDG dopo 6 ore di digiuno, previo dosaggio della glicemia; le acquisizioni delle immagini sono state ottenute a 50 minuti dalla somministrazione del radiofarmaco: le immagini ottenute mediante ricostruzione iterativa W-OSEM sono state ricostruite sui piani sagittali, coronali e trasversali mediante retro-proiezione filtrata e corrette per l'attenuazione mediante tecnica TC (Biograph Sensation 16 - Siemens Medical Solutions, Malvern, PA, USA). È stato misurato il SUV (*Standardized Uptake Value*) mediante una ROI (*Region Of Interest*) sul punto di massima captazione della neoplasia. Il SUV medio epatico è stato calcolato automaticamente dall'apparecchiatura ricorrendo alla ROI del diametro massimo applicabile sulla superficie epatica; lo strumento misura anche la deviazione standard (DS) del SUV epatico. Sono state considerate significativamente captanti (pazienti PET-positivi) le lesioni gastriche che presentavano un $SUV^{tumore} >$ del valore dato dalla formula: $(1,35 \times SUV^{fegato}) + 2 DS \times SUV^{fegato}$.

Questi pazienti sono stati sottoposti a laparoscopia allo scopo di completare la stadiazione ed evidenziare l'eventuale affioramento alla sierosa del tumore e la presenza di carcinosi peritoneale. In 10 casi sono stati effettuati anche prelievi biologici per eseguire test di chemio-sensibilità e chemio-resistenza.

A distanza di 8-10 giorni è stato iniziato il trattamento chemioterapico neoadiuvante di 4 cicli di Cisplatino, Epirubicina, Leucovorina e 5-Fluorouracile (PELF) settimanale ad intervalli di 21 giorni¹⁷.

Due settimane dopo il secondo ciclo, corrispondente a metà trattamento chemioterapico, i pazienti sono stati sottoposti ad una seconda FDG-PET per valutare la risposta alla terapia sulla base della diminuzione dell'*uptake* dell'FDG.

I pazienti con diminuzione del SUV $> 35\%$, considerati *metabolic responder*, hanno completato il trattamento chemioterapico e sono stati sottoposti a chirurgia 28-35 giorni dopo la fine dell'ultima terapia. Per i pazienti *metabolic non-responder* il protocollo ha previsto la sola chirurgia.

La terapia chirurgica è consistita in una gastrectomia totale associata a linfadenectomia D2 standard con asportazione delle stazioni linfonodali del gruppo 1, 2 secondo la *Japanese Research Society for Gastric Cancer* (JRS GC).

Nei casi in cui la laparoscopia di stadiazione o l'intervento chirurgico ha evidenziato un tumore affiorante alla sierosa, la presenza di noduli peritoneali od omentali metastatici o una citologia peritoneale positiva, è stato eseguito il trattamento HIPEC con tecnica semi-

chiusa: perfusione per 60 minuti di una soluzione peritoneale contenente Cisplatino (25 mg/l/mq) e Mitomicina C (3,3 mg/l/mq) alla temperatura di 41,5-42,5° utilizzando il sistema integrato di circolazione extracorporea e riscaldatore Performer-LRT (RanD-Medtronic - Mirandola, Italia) che permette il controllo computerizzato dei flussi in funzione dei livelli di perfusione.

La valutazione del grado di regressione tumorale in risposta alla chemioterapia è stata condotta sul pezzo operatorio in accordo con i criteri semiquantitativi di Becker¹⁸ che prevedono 3 gradi:

- grado 1: completa o sub-totale regressione (tumore residuo $< 10\%$ per letto tumorale);
- grado 2: regressione parziale (dal 10% al 50% di tumore residuo per letto tumorale);
- grado 3: tumore residuo $> 50\%$.

La Figura 1 mostra la *flow-chart* del protocollo.

I pazienti sono stati sottoposti a NPT post-operatoria, nutrizione enterale precoce mediante digiunostomia, con ripresa dell'alimentazione per os in media in XV giornata post-operatoria.

Dei 24 pazienti che rispettavano i criteri di inclusione stabiliti, 5 sono risultati non captanti alla FDG-PET di base (PET-negativi) ed indirizzati alla sola chirurgia.

Tra i 19 PET-positivi (SUV^{tumore} max. medio = 9,8; SUV^{fegato} medio = 2,0) solo 10 hanno completato il trattamento neoadiuvante: 1 paziente ha rifiutato l'intervento per lo stato di momentaneo benessere e 9 sono stati operati; in 8 di questi è stata associata la HIPEC.

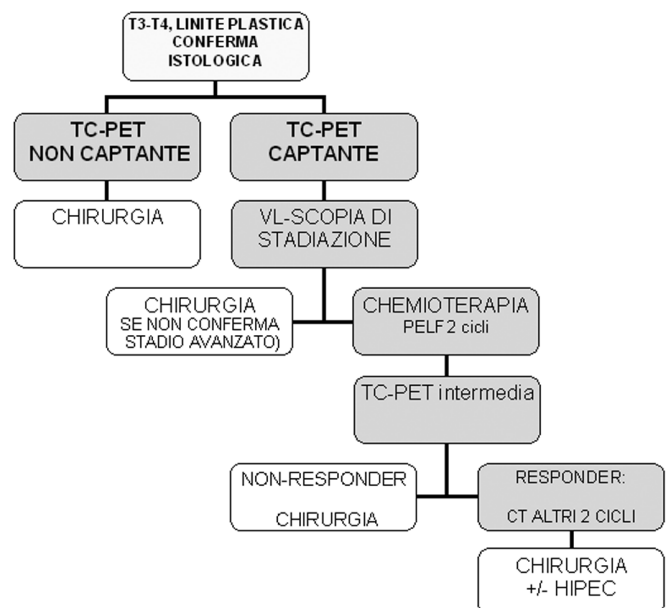


Figura 1 - *Flow-chart* del protocollo multimodale.

In 4 pazienti la chemioterapia è stata interrotta per la comparsa nei primi 2 mesi di malattia metastatica a rapida progressione verso l'exitus. I restanti 5 sono, allo stato attuale, in fase di completamento del trattamento chemioterapico neoadiuvante in previsione dell'intervento.

A parte i 4 pazienti con progressione rapida e nei quali la PET intermedia non è stata eseguita, l'esame intermedio ha evidenziato in tutti i casi una diminuzione del SUV > 35% ($SUV^{\text{tumore}} \text{ max. medio} = 3,8$) interpretata come risposta positiva al trattamento chemioterapico in corso (*metabolic responder*) (Figura 2).

Nei pazienti operati è stata constatata intra-operatoriamente una notevole riduzione della massa tumorale macroscopicamente apprezzabile, con negativizzazione della citologia peritoneale nei 2 casi in cui era risultata positiva alla laparoscopia di *staging* e diminuzione di dimensione e numero dei noduli di carcinosi peritoneale perigastrici.

In tutti i pazienti è stata eseguita una gastrectomia totale in blocco con omentectomia, bursectomia, splenectomia, linfadenectomia D2-D3, colecistectomia ed exeresi di eventuali noduli di carcinosi peritoneale residui; la ricostruzione è stata eseguita con esofago-digiunostomia termino-laterale meccanica, transmesocolica su ansa alla Roux.

In tutti i casi è stata raggiunta una chirurgia R0, con punteggio di citoriduzione peritoneale (*CC score*) = 0; questo è avvenuto anche in un paziente che aveva presentato all'esplorazione laparoscopica di *staging* una voluminosa neoplasia della parete posteriore del corpo gastrico infiltrante la parete anteriore del corpo pancreatico, con carcinosi della retrocavità epiploica.

Dopo la confezione delle anastomosi è stata eseguita la perfusione ipertermica per 60 minuti alla temperatura di $41,5^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$ secondo il protocollo.

RISULTATI

La valutazione semiquantitativa anato-patologica della risposta alla chemioterapia ha evidenziato in 4 casi una regressione sub-totale o totale (grado 1) della massa tumorale (Figura 3), in 2 una regressione parziale (grado 2) e in 3 una regressione incompleta (grado 3).

Le complicanze post-operatorie sono state 3 polmoniti post-operatorie associate alla presenza, in un caso, di versamento pleurico reattivo che non ha necessitato del posizionamento di un drenaggio.

Non vi è stata tossicità ematologica o renale correlabile all'utilizzo dei chemioterapici.

La degenza media in ambito chirurgico è stata di 19 giorni, con degenza media complessiva di 28 giorni (range: 22-35).

Il follow-up è di 3-31 mesi. Due dei 5 pazienti non captanti alla PET di base sono deceduti dopo 3 e 6 mesi dall'intervento, altri 2 hanno un follow-up di soli 3 mesi.

Tra i 9 pazienti che hanno completato il trattamento e sono stati operati, 2 sono deceduti (1 dopo 9 mesi per carcinosi peritoneale ed 1 dopo 27 mesi per ripresa di malattia linfonodale retro-peritoneale); i restanti 7 sono tuttora viventi.

La paziente che ha rifiutato l'intervento è deceduta dopo 4 mesi per progressione di malattia.

DISCUSSIONE

Le percentuali di sopravvivenza nei pazienti portatori di carcinoma gastrico localmente avanzato rimangono basse, anche dopo chirurgia radicale e linfadenectomia estesa. Contrariamente alla provata efficacia della chemioterapia post-operatoria con finalità adiu-

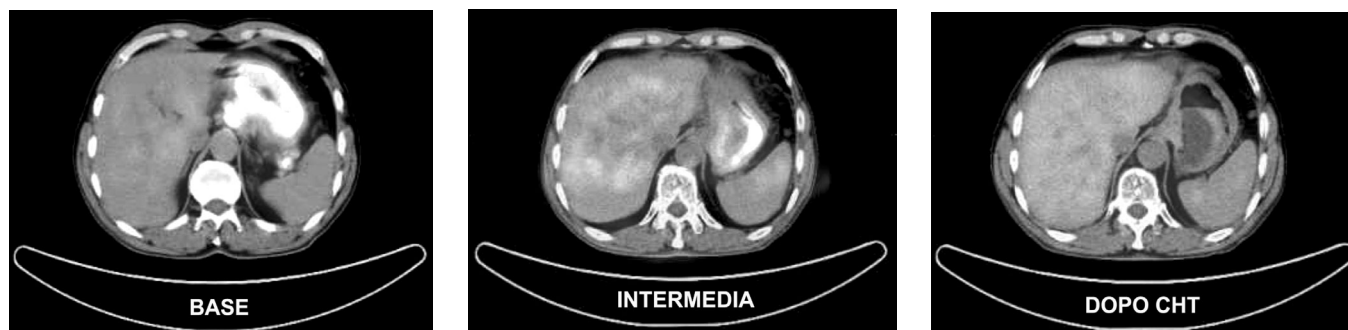


Figura 2 - Tre immagini TC-PET dello stesso paziente: una vasta neoplasia gastrica iper-captante. La risposta alla chemioterapia evidenziata all'esame intermedio è confermata al termine del trattamento. Il SUV gastrico è pari a quello del fondo epatico. È visibile inoltre un notevole assottigliamento della parete in corrispondenza della sede del tumore.

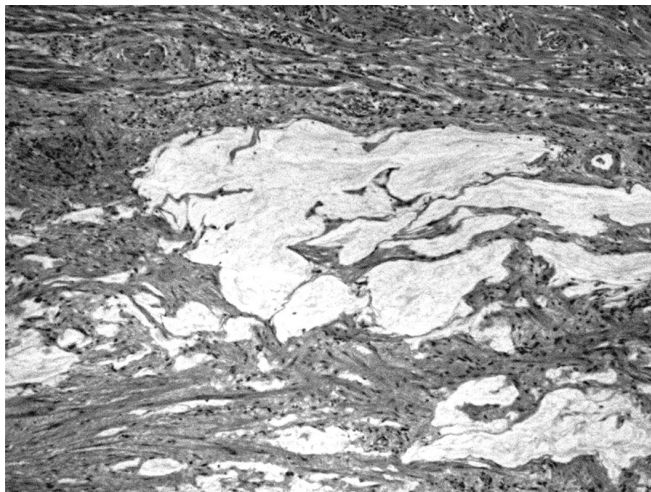


Figura 3 - Regressione completa (grado 1 di Becker) dopo chemioterapia neoadiuvante.

vante in altri adenocarcinomi (ad es. colo-rettale, mammario, polmonare), non ci sono dati conclusivi riguardo al cancro gastrico. I numerosi *trial* non hanno infatti dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza.

Il razionale per il ricorso alla chemioterapia neoadiuvante è molto forte in quanto essa consente di saggiare la chemio-sensibilità del tumore primitivo ed è teoricamente in grado di agevolare o rendere possibile l'intervento chirurgico aumentando il tasso di radicalità e di eliminare eventuali focolai di micrometastasi con diminuzione del tasso di recidive¹. Inoltre, l'effetto del trattamento neoadiuvante non è limitato al tumore primitivo ma può agire anche sui linfonodi regionali.

Come già detto, nonostante il razionale convincente e le conclusioni promettenti di alcuni studi pilota^{3,4}, i risultati di alcuni *trial* randomizzati^{5,6} sono stati deludenti, al punto che Hartgrink del *Dutch Gastric Cancer Group* ha concluso che: "... fino a che non sarà dimostrato il contrario da vasti studi randomizzati, un'adeguata resezione R0 senza ritardi è il migliore trattamento per il cancro gastrico operabile".

Trial più recenti, come quello britannico (MAGIC)⁷ e francese (FNCLCC 94012- 9703)⁸, sono i primi a dimostrare vantaggi sulla sopravvivenza della chirurgia resettiva associata alla chemioterapia neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia. Dello studio francese vi sono solo dati preliminari e siamo in attesa dei definitivi. Nel MAGIC *trial*, 503 pazienti con carcinomi reseccabili T2-T4 M0 sono stati randomizzati ed assegnati alla chirurgia da sola o alla chemioterapia peri-operatoria usando 3 cicli di epirubicina-cisplatino-5FU (ECF)

preoperatorio seguiti da ulteriori 3 cicli di ECF dopo la chirurgia. I pazienti sottoposti a chemioterapia peri-operatoria hanno presentato un significativo miglioramento della sopravvivenza rispetto a quelli sottoposti alla sola chirurgia (sopravvivenza globale a 5 anni del 36% vs. 23%). La chemioterapia ha inoltre comportato un significativo *downstaging* sia del T che dell'N della malattia, senza però che tale fatto si sia tradotto in un reale miglioramento del tasso di reseccabilità. Inoltre, a causa del disegno dello studio, è stato impossibile valutare il contributo separato delle componenti preoperatoria e post-operatoria della chemioterapia. Infine, poiché la popolazione in esame comprendeva oltre a tumori gastrici propriamente detti anche adenocarcinomi dell'esofago terminale (11%) e della giunzione esofago-cardiale (15%) l'efficacia relativa della chemioterapia nelle varie sedi rimane in tal modo incerta. Alla luce di tali *bias* nello studio MAGIC, e nonostante l'importanza dei suoi risultati, Wu¹⁹ nell'ottobre 2007 ha concluso che: "... per il cancro gastrico reseccabile non c'è una evidenza definitiva dell'efficacia della chemioterapia neoadiuvante in termini di miglioramento della sopravvivenza dei pazienti".

Il problema principale sembra essere quello di identificare i pazienti *responder* alla chemioterapia. La chemioterapia preoperatoria infatti, in caso di sua inefficacia, oltre a non migliorare la prognosi fa perdere tempo, con la conseguenza che spesso il paziente nel frattempo non è più operabile.

La ricerca si è indirizzata verso l'individuazione di fattori predittivi per una migliore pianificazione del trattamento. Sono in fase di definizione numerosi fattori bio-molecolari predittivi di risposta (positività VEGF, negatività P53, E-caderina, polimorfismo del DNA, timidilato sintetasi, ecc.) ma, allo stato attuale, il loro utilizzo clinico appare lontano²⁰⁻²².

Alcuni autori^{9,12} hanno messo in evidenza che la chemioterapia provoca un decremento dell'utilizzo del glucosio da parte del tumore, monitorizzabile con la FDG-PET. In tale modo la FDG-PET è stata utilizzata per predire in maniera precoce la risposta alla chemioterapia. La mancanza di captazione (PET-negatività) in una parte dei pazienti con neoplasie gastriche è stata correlata con la minore responsività alla chemioterapia. I pazienti con carcinoma gastrico possono essere così divisi in PET-positivi (captanti) e PET-negativi (non-captanti). Nei pazienti PET-positivi, con l'esecuzione di una PET di controllo a metà ciclo, è possibile predire la risposta alla chemioterapia: si differenziano in tale modo pazienti *metabolic responder* e *metabolic*

non-responder. In tali studi i pazienti PET-negativi hanno la stessa cattiva prognosi dei *non-responder*. Per tale motivo nel protocollo da noi utilizzato i pazienti non captanti alla PET di base sono stati indirizzati direttamente alla chirurgia²³.

La casistica limitata della presente serie non ci permette, evidentemente, di giungere a nessun tipo di conclusione definitiva. È possibile, comunque, fare alcune considerazioni.

Tra i 19 pazienti con PET basale positiva, 4 hanno presentato una rapida progressione entro i primi 2 cicli di chemioterapia. In realtà 3 su 4 presentavano già una carcinosi perigastrica alla laparoscopia di stadiazione. Nei restanti pazienti PET-positivi la predizione di chemio-sensibilità è stata confermata dalla diminuzione del SUV tumorale alla PET intermedia (tutti *metabolic responder*).

Nei pazienti giunti alla chirurgia è stato possibile in tutti i casi eseguire interventi R0.

La risposta al trattamento è stata confermata sul pezzo istologico in 4 casi con una regressione completa della presenza di cellule tumorale (grado 1 di Becker), e una regressione < 50% (grado 2) in altri 2 casi.

Il protocollo da noi adottato prevede il ricorso alla HIPEC nel caso venga dimostrata una infiltrazione della sierosa gastrica da parte del tumore o una citologia peritoneale positiva. La carcinosi peritoneale perigastrica completamente resecabile non è un criterio di esclusione. Nell'adenocarcinoma gastrico infatti, non solo la citologia positiva, ma anche l'infiltrazione della sierosa è correlata con l'insorgenza di recidive peritoneali, significativamente per l'istotipo diffuso sec. Lauren^{24,25}. La HIPEC presenta il vantaggio di agire sulle cellule neoplastiche libere o sui micronoduli peritoneali, a concentrazioni elevate, sfruttando l'effetto di potenziamento dei farmaci chemioterapici associati all'ipertermia. Sono numerosi gli studi^{14,15}, per lo più di autori giapponesi, che dimostrano un miglioramento della sopravvivenza in seguito all'utilizzo della HIPEC in regime adiuvante in corso di chirurgia per cancro gastrico; i dati sono avvalorati da studi randomizzati che hanno confermato nel braccio sottoposto a chirurgia e HIPEC una minore percentuale di recidive peritoneali ed un incremento della sopravvivenza rispetto alla chirurgia da sola o associata a chemioterapia intraperitoneale in normotermia. Yan¹⁶ ha recentemente sottoposto a meta-analisi 10 *trial* randomizzati giudicati di buona qualità su 13 presi in esame. Un significativo miglioramento della sopravvivenza è associato all'HIPEC sia da sola (*hazard ratio* [HR] = 0,60; 95%

CI = 0,43 a 0,83; p = 0,002) che associata a chemioterapia intraperitoneale precoce (EPIC) (HR = 0,45; 95% CI = 0,29 a 0,67; p = 0,002). Gli autori concludono che la HIPEC migliora significativamente la sopravvivenza nei tumori gastrici resecabili chirurgicamente.

Nella nostra casistica tutti i pazienti sono stati sottoposti a HIPEC dopo che la fase resettiva aveva determinato una citoriduzione completa (CC score = 0). La procedura ha allungato i tempi operatori complessivi di 120 minuti circa, ma è stata ben tollerata in tutti i casi. La morbilità post-operatoria è stata sovrapponibile a quella dopo sola chirurgia ma è stata più lunga la degenza post-operatoria, essenzialmente a causa della più lenta ripresa della normale canalizzazione e della necessità di un supporto ipernutrizionale; tali problematiche sono comuni a tutti i pazienti sottoposti a perfusione ipertermica, che presentano uno stato ipercatabolico prolungato.

CONCLUSIONI

Il trattamento del carcinoma gastrico in fase avanzata deve essere inserito a nostro avviso in un percorso multimodale complesso e flessibile. La chirurgia resettiva radicale associata a linfadenectomia estesa riveste tuttora il ruolo principale mentre la terapia neoadiuvante può svolgere una funzione fondamentale nell'aumentare il tasso di radicalità chirurgica e nel migliorare la sopravvivenza.

I nostri dati preliminari, pur non permettendo conclusioni definitive, confermano quanto evidenziato da altri riguardo l'utilità della FDG-PET nell'identificare i pazienti candidati a chemioterapia neoadiuvante. La diminuzione dell'*uptake* del 18F-FDG in corso di trattamento, sembra indicare una responsività alla chemioterapia.

Il ricorso alla perfusione ipertermica trova nella nostra esperienza una sua collocazione per radicalizzare la malattia peritoneale e ridurre il tasso di recidive loco-regionali. Sono necessari ulteriori dati, ricorrendo ad uno studio multicentrico, per validare definitivamente queste osservazioni.

Le prospettive future più immediate sono legate ai risultati dei vari *trial* in corso sull'utilizzo di nuovi farmaci (oxaliplatino, irinotecan, docetaxel, capecitabina), alla chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia neoadiuvante e alle *target therapies* con anticorpi monoclonali anti-egf (bevacizumab) + ECF¹.

Nei prossimi anni c'è inoltre la speranza di passare all'applicazione clinica dei test di chemio-sensibilità e chemio-resistenza *in vitro*, allo scopo di effettuare una chemioterapia (sistemica ed intraperitoneale) mirata. La fase successiva riguarda una più fine identificazione dei pazienti *responder* grazie ad un *pattern* biologico individualizzato (polimorfismo del DNA: timidilato sintetasi, e-caderina ecc.)²⁰⁻²².

RIASSUNTO

Premessa

La scarsa sopravvivenza per carcinoma gastrico nei Paesi occidentali è legata al fatto che esso si presenta spesso già in fase localmente avanzata o metastatica. La chemioterapia neoadiuvante può migliorare il tasso di reseccabilità e la sopravvivenza, ma sembra meno efficace nel ridurre il rischio di recidiva peritoneale.

Scopo dello studio

Presentare uno studio clinico prospettico di trattamento multimodale mediante chemioterapia neoadiuvante previa identificazione dei pazienti potenzialmente chemio-responsivi mediante FDG-PET di base seguita da chirurgia radicale e perfusione chemio-ipertermica intraperitoneale (HIPEC).

Metodi

Dal marzo 2005 al febbraio 2008 sono stati sottoposti a FDG-PET per identificare i potenziali *responder* 24 pazienti con cancro gastrico T3-T4 NX. I PET-positivi sono stati sottoposti a laparoscopia di stadiazione e a chemioterapia neoadiuvante (4 cicli di PELF settimanale). La valutazione della risposta precoce alla chemioterapia è stata eseguita sulla base della percentuale di diminuzione dello *standard uptake value* (SUV) tumorale (se > 35%) nel corso di una PET intermedia; al termine è stata eseguita la chirurgia radicale con linfadenectomia D2, associata ad HIPEC con perfusione per 60' di Cisplatino (25mg/l/mq) e Mitomicina C (3,3 mg/l/mq) a 41,5-42,5° nei casi di tumore infiltrante la sierosa, di citologia peritoneale positiva o in presenza di noduli peritoneali perigastrici.

Solo 10 pazienti hanno completato il trattamento neoadiuvante: 1 paziente ha rifiutato l'intervento per lo stato di momentaneo benessere e 9 sono stati operati (in 8 di questi è stata associata la HIPEC).

Risultati

La valutazione semiquantitativa anatomico-patologica della risposta alla chemioterapia ha evidenziato in 4 casi una regressione sub-totale o totale della massa tumorale, in 2 una regressione parziale e in 3 una regressione incompleta.

Due dei 5 pazienti non captanti alla PET di base sono deceduti dopo 3 e 6 mesi dall'intervento, gli altri 2 hanno un follow-up di soli 3 mesi. Tra i 9 pazienti che hanno completato il trattamento e sono stati operati, 2 sono deceduti (1 dopo 9 mesi per carcinosi peritoneale ed 1 dopo 27 per ripresa di malattia linfonodale retro-peritoneale); i restanti 7 sono tuttora viventi. La paziente che ha rifiutato l'intervento è deceduta dopo 4 mesi per progressione di malattia.

Conclusioni

Nel cancro gastrico localmente avanzato è preferibile un approccio multimodale. La chirurgia R0 rimane la terapia principale, associata quando possibile a chemioterapia neoadiuvante. La FDG-

PET potrebbe identificare i pazienti responsivi e la HIPEC potrebbe ridurre il tasso di recidive locali e peritoneali.

Parole chiave: cancro gastrico, chemioterapia neoadiuvante, HIPEC.

BIBLIOGRAFIA

- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
- Siewert JR, Stein HJ, Von Rahden BA. Multimodal treatment of gastrointestinal tract tumors: consequences for surgery. *World J Surg* 2005; 29: 940-8.
- Cascinu S, Labianca R, Graziano F, Pancera G, Barni S, Frontini L, et al. Intensive weekly chemotherapy for locally advanced gastric cancer using 5-fluorouracil, cisplatin, epirubicin, 6S-leucovorin, glutathione and filgrastim: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 1998; 78: 390-3.
- Barone C, Cassano A, Pozzo C, D'Ugo D, Schinzari G, Persiani R, et al. Long-term follow-up of a pilot phase II study with neoadjuvant epirubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer. *Oncology* 2004; 67: 48-53.
- Yonemura Y, Sawa T, Kinoshita K, Matsuki N, Fushida S, Tanaka S, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade advanced gastric cancer. *World J Surg* 1993; 17: 256-62.
- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Songun I, Tesselar ME, Kranenbarg EK, et al; Cooperating Investigators of the Dutch Gastric Cancer Group. Neoadjuvant chemotherapy for operable gastric cancer: long-term results of the Dutch randomised FAMTX trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 643-9.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
- Samalin E, Ychou M. Neoadjuvant treatment in upper gastrointestinal adenocarcinomas: new paradigms from old concepts? *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 384-9.
- Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4604-10.
- Lim JS, Yun MJ, Kim MJ, Hyung WJ, Park MS, Choi JY, et al. CT and PET in stomach cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics* 2006; 26: 143-56.
- Lorenzen S, Herrmann K, Weber WA, Wieder H, Hennig M, Ott K, et al. Visualisation of metastatic oesophageal and gastric cancer and prediction of clinical response to palliative chemotherapy using 18FDG PET. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 263-70.
- Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 797-805.
- Sugarbaker PH, Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1238-47.
- Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994; 18: 150-5.

15. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 529-34.
16. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2702-13.
17. Cocconi G, Carlini P, Gamboni A, Gasperoni S, Rodinò C, Zironi S, et al. Cisplatin, epirubicin leucovorin and 5-fluoruracil (PELF) is more active than 5-fluoruracil, doxorubicin and methotrexate (FAMXT) in advanced gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 1258-63.
18. Becker K, Mueller J, Schuhmacher C. Histomorphology and grading of regression in gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2003; 98: 1521-30.
19. Wu AW, Xu GW, Wang HY, Ji JF, Tang JL. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: CD005047.
20. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biological predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 828-35.
21. Scartozzi M, Galizia E, Freddari F, Berardi R, Cellerino R, Cascinu S, et al. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 451-9.
22. Ott K, Vogelsang H, Marton N, Becker K, Lordick F, Kobl M, et al. The thymidylate synthase tandem repeat promoter polymorphism: A predictor for tumor-related survival in neoadjuvant treated locally advanced gastric cancer. *Int J Cancer* 2006; 119: 2885-94.
23. Mura G, Vagliasindi A, Framarini M, Cavaliere D, Tauceri F, Moretti A, et al. Percorso multimodale per il trattamento delle neoplasie gastriche avanzate, mediante chemioterapia neoadjuvante modulata sulla FDG-PET, chirurgia e chemio-perfusione ipertermica: dati preliminari. *Tumori* 2006; 5: 60-3.
24. Ribeiro U Jr, Gama-Rodrigues JJ, Safatle-Ribeiro AV, Bitelman B, Ibrahim RE, Ferreira MB, et al. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *J Gastrointestinal Surg* 1998; 2: 244-9.
25. Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1113-9.