



TRATTAMENTO ADIUVANTE DELLA NEOPLASIA PANCREATICA

Gruppo di Studio sui Tumori del Pancreas Anno 2024

Coordinatori: Donata Campra, Serena Langella, Paolo Pochettino, Tiziana Viora

A cura di: Laura Forti

Documento approvato dal Gruppo di Studio



La sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da neoplasia del pancreas è pari a 5-8 mesi con una OS a 5 anni del 5% in tutti gli stadi. Allo stato attuale l'unico trattamento che permette un prolungamento della sopravvivenza e la potenziale guarigione è la resezione chirurgica radicale, fattibile in solo il 10-20% dei pazienti alla diagnosi (1).

La sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da adenocarcinoma duttale del pancreas operato radicalmente è di 12-15 mesi; in questi pazienti la sede più frequente di ricaduta è a livello addominale, loco regionale, epatico e/o peritoneale.

I principali fattori prognostici negativi indicativi di un maggior rischio di ripresa di malattia e di una ridotta OS sono, oltre alla radicalità della resezione chirurgica, l'alto grading istologico (G3) e lo stadio linfonodale (pN+); le dimensioni tumorali (pT 3-4 stage), invece, presentano un significato prognostico all'analisi univariata che non viene confermato all'analisi multivariata (2).

Lo **studio ESPAC-1** è un studio con disegno fattoriale 2x2 nel quale venivano confrontati su un totale di 289 pazienti i sottogruppi sottoposti a CT con 5-FU vs quelli non sottoposti a chemioterapia, sia quelli sottoposti a chemio radioterapia vs i pazienti non trattati con RT postoperatoria. (3) I risultati dello studio hanno confermato un vantaggio statisticamente significativo nei pazienti trattati con chemioterapia adiuvante in termini di OS (20.1 vs 15.5 mesi $p=0.009$), mentre hanno evidenziato una riduzione della OS nei pazienti trattati con RT (mOS = 15.9 vs 17.9 mesi ($p=0.05$)), dato controverso che è stato spiegato con l'applicazione di tecniche radioterapiche non ottimali. (4,5)

Ulteriore studio è il **CONKO-001**, uno studio di fase III condotto su 368 pazienti sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia adiuvante con Gemcitabina per 6 mesi vs sola osservazione; nei pazienti sottoposti a CT adiuvante è stato confermato un prolungamento della OS statisticamente significativo (5-year e 10-year OS 20.7% e 12.2% versus 10.4% e 7.7%,) (6,7)

Lo studio di fase III ESPAC-3, condotto su 1088 pazienti, ha confermato l'equivalenza in termini di prolungamento di OS fra Gemcitabina e 5-FU (23,6 vs 23 mesi, $p=0,39$), evidenziando una minore tossicità nel primo gruppo di trattamento. (8)

Lo **studio ESPAC-4** ha randomizzato 732 pazienti a ricevere terapia adiuvante con gemcitabina associata a capecitabina vs sola gemcitabina; con un follow-up mediano di 43,2 mesi lo studio evidenzia un m OS di 28 mesi per il braccio sperimentale e di 25.5 mesi per il controllo (HR 0.82; $p = 0.032$); La RFS mediana è 13,1 mesi per il gruppo di pazienti trattati con la monoCT e 13,9per il braccio di associazione cap+gem. Pur essendo dati incoraggianti a favore della combinazione essi non possono essere considerati conclusivi per una raccomandazione in quanto follow-up immaturo e in quanto non era previsto come criterio di inclusione un valore di Ca 19.9 (inclusi quindi pazienti potenzialmente metastatici).



Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sono sovrapponibili in entrambi i gruppi, anche se un numero maggiore di eventi relativi a syndrome mano-piede e diarrea si sono manifestati nel gruppo di pazienti sottoposti alla doppietta di farmaci (9).

Lo **studio PRODIGE 24/CCTG PA.6** ha arruolato 493 pazienti operati per adenocarcinoma duttale pancreatico che sono stati randomizzati a ricevere FOLFIRINOXm ogni 2 settimane per 12 cicli o gemcitabina per 6 cicli (1,8, 15/28 giorni) (10)

Il regime FOLFIRINOX modificato consisteva al giorno 1 di oxaliplatino (85 mg/mq), acido folico 400 mg /mq, irinotecan 150 mg/mq, seguiti da 5-FU in IC per 46 ore (1200 mg/mq/die).

L'endpoint primario dello studio PRODIGE 24/CCTG PA.6 era la DFS. Dopo un follow-up mediano di 33,6 mesi, i pazienti trattati con FOLFIRINOXm hanno avuto una DFS mediana di 21,6 mesi rispetto ai 12,8 mesi con gemcitabina (HR: 0,58; IC95%: 0,46-0,73; $p < 0,001$). La DFS a 3 anni è stata del 39,7% con la FOLFIRINOXm e del 21,4% con gemcitabina. Oltre al miglioramento dell'OS mediana, un endpoint secondario dello studio, FOLFIRINOXm ha dimostrato un tasso di OS maggiore a 3 anni (63,4% vs 48,6%), mentre la sopravvivenza globale (OS) mediana è stata, di FOLFIRINOXm rispetto a gemcitabina di 54,4 vs 35,0 mesi, pari a una riduzione del rischio di morte del 36% (HR: 0,64; IC95%: 0,48-0,86; $p = 0,003$).

Per quanto riguarda la tossicità, FOLFIRINOXm aveva percentuali più elevate di eventi avversi di grado 3 o 4 rispetto a gemcitabina, rispettivamente, per diarrea (18,6 vs 3,7%), fatigue (11,0% vs 4,6%), vomito (5,0% vs 1,2%) e mucosite (2,5% vs 0%), neuropatia sensoriale periferica (9,3% vs 0%).

Nel braccio gemcitabina, l'incidenza di eventi avversi di grado 3/4 è risultata maggiore per la trombocitopenia (4,5% vs 1,3%) e la neutropenia febbrile (3,7% vs 2,9%).

Pertanto FOLFIRINOXm potrebbe e dovrebbe essere considerato il nuovo standard terapeutico nel setting adiuvante per pazienti selezionati (buon performance status, adeguata funzionalità ematologica e renale, assenza di neuropatia periferica o eventi ischemici cardiaci).

Lo **studio APACT** sul ruolo di gemcitabine-nab-paclitaxel in setting adiuvante non ha raggiunto il primario endpoint (DFS); l'associazione quindi non assume un ruolo nella terapia adiuvante (11).



Conclusioni

- Il trattamento adiuvante deve essere proposto ai pazienti che hanno subito una resezione R0 e R1, non sottoposti a trattamento preoperatorio, con diagnosi di Adenocarcinoma duttale tenendo conto dell'età, delle comorbidità e del performance status del paziente.
- La chemioterapia sistemica è il trattamento adiuvante standard, da iniziarsi entro 8-12 settimane dall'intervento chirurgico per una durata di 6 mesi
- Il regime mFOLFIRINOX rappresenta il nuovo standard terapeutico, in pazienti selezionati
- L'associazione di capecitabina - gemcitabine è da considerare in assenza di controindicazioni e valutando le tossicità; alternativamente si può proporre gemcitabina in monoterapia.
- La chemio radioterapia può essere proposta nei casi ad alto rischio di ripresa locale di malattia (residuo microscopico di malattia e margini di resezione positivi), preferibilmente in studi clinici controllati.

Bibliografia

1. Castellanos et al Treatment of early-stage pancreatic cancer. Oncology 2011 Feb;25(2):182-9.
2. Miller et al, Review of adjuvant radiochemotherapy for resected pancreatic cancer and results from Mayo clinic for the 5th JUCTS symposium, Int J Radiation Oncology 2009: 75 (2); 364-8.
3. Neoptolemos et al European Study Group for Pancreatic Cancer (2004) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. New Engl J Med 350(12): 1200–1210.
4. Crane et al., Chemotherapy for pancreatic cancer. N Engl J Med. 2004 Jun 24;350(26):2713-5.
5. Koshy et al., A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Mar 15;61(4):965-6.
6. Oettle et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA. 2007;297(3):267-277.
7. Neuhaus et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) ASCO MEETING ABSTRACTS Aug 18, 2008:LBA4504.
8. Neoptolemos et al, Adjuvant Chemotherapy With Fluorouracil Plus Folinic Acid vs Gemcitabine Following Pancreatic Cancer Resection: A Randomized Controlled Trial, JAMA 2010 (304) 10: 1073-81.

9. Khorana et al, Potentially curable pancreatic cancer; ASCO clinical practice guideline update; JCO 2017 Jul 10;35(20):2324-2328.
10. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al, FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer December 19, 2018 N Engl J Med 2018;379:2395-2406
11. M. Tempero, E. O'Reilly, E. Van Cutsem J. Berlin, P. Philip, D. Goldstein, J. Tabernero, M. Borad, J. Bachet, V. Parner, N. Tebbutt, Y. Chua, P. Corrie, M. Harris, J. Taieb, M. Burge, V. Kunzmann, G. Zhang, D. McGovern, H. Marks, A. Biankin, M. Reni LBA-1 Phase 3 APACT trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P + Gem) vs gemcitabine (Gem) alone in patients with resected pancreatic cancer (PC): Updated 5-year overall survival Ann Oncol 2021ù; 32(S3): S226
12. Adjuvant Chemotherapy and Radiotherapy in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Clinical Practice Guideline James J. Biagi, Roxanne Cosby 2, Mala Bahl, Tarek Elfiki, Rachel Goodwin, Julie Hallet, Khalid Hirmiz and Aamer Mahmud
13. Linee Guida AIOM Carcinoma del pancreas esocrino Edizione 2021
14. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up 2023

Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta Anno 2024