

La chemioterapia neoadiuvante nel cancro gastrico



Ann. Ital. Chir., LXXII, 1, 2001

D. D'UGO, R. PERSIANI, V. PENDE,
A. PICCIOCCCHI

Istituto di Patologia Speciale Chirurgica Policlinico "Agostino Gemelli" - Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Introduzione

Nonostante gli innumerevoli sforzi compiuti dagli autori occidentali per eguagliare gli incoraggianti risultati dei ricercatori giapponesi, il carcinoma gastrico rimane in Europa e negli Stati Uniti uno dei tumori più refrattari alle varie strategie di trattamento - chirurgico, radio-terapico e chemioterapico - impiegate negli ultimi vent'anni. In particolare, nelle forme avanzate, i trials di chemioterapia adiuvante oggi conclusi hanno fornito risultati a lungo termine deludenti, nonostante il fatto che un notevole effetto oncoriduttivo sia stato dimostrato nella gran parte dei casi e che, quindi, l'adenocarcinoma gastrico possa essere considerato una neoplasia chemio-sensibile (14). Confermata, pertanto, la validità teorica di un approccio multimodale alla terapia del cancro dello stomaco che affianchi all'exeresi chirurgica una chemioterapia antiblastica, una delle aree di ricerca di maggiore interesse, è rappresentata attualmente dalla chemioterapia neoadiuvante, il cui impiego nella cura di altri tumori ha già dato prova di efficacia. Obiettivo principale del trattamento neoadiuvante - e sua caratteristica peculiare - è quello di incrementare il tasso di resezioni curative e diminuire la percentuale di recidive attraverso un simultaneo controllo sistemico e locale della malattia. Alla base di una possibile maggiore efficacia di un trattamento antiblastico somministrato in fase preoperatoria vi sono diversi principi teorici: l'ottimale ossigenazione dei tessuti bersaglio prima della manipolazione chirurgica; l'effetto della chemioterapia esteso anche ad eventuali micrometastasi grazie all'elevata frazione di crescita e minore eterogeneità delle cellule neoplastiche; la maggiore "compliance" da parte del paziente prima del trauma chirurgico. Va, inoltre, indicata la possibilità di poter sfruttare la risposta al trattamento preoperatorio come

Abstract

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR GASTRIC CARCINOMA

A complete surgical resection currently represents the only curative treatment option for gastric carcinoma, but as regards locally advanced cancer the possibility of local or distant recurrence remains extremely high even following a R0 resection. As far as T3-4 / N+ tumors are concerned, unsatisfying results of surgery alone have stressed the need for multimodal treatments: in the recent past adjuvant chemotherapy has represented a common complementary treatment for locally advanced gastric cancer, but conclusive results of most randomized trials did not show a significant impact on long term survival. Literature review shows a growing trend throughout the 90's towards the adoption of a preoperative chemotherapy, initially evaluated as a form of "salvage" palliative treatment for unresectable patients. To date a number of phase II study suggests the efficacy of neo-adjuvant treatment administered to resectable patients with the purpose of inducing tumor downstaging, increasing the rate of R0 resections and controlling recurrences. From March 1996 the Authors have started a controlled study on neo-adjuvant therapy for locally advanced gastric cancer. Accurate staging and patients selection were based upon immediately preoperative laparoscopy. In this ongoing study, patients are administered two preoperative cycles of EEP chemotherapy (Etoposide, Epirubicin, cis-Platin). Preliminary data have been evaluated on the first 15 cases. Grade I myelosuppression has been observed in 12/15 cases and grade II/III in 3/15 cases; 1 patient died by septic complications. Restaging has not shown progression of the disease in 13/14 cases; a macroscopic response was evidenced in 7/14 patients; 14/14 patients could undergo a successful D2 surgical resection following neo-adjuvant therapy. Pathological staging confirmed tumor downstaging in 7 out of 14 cases; 12/14 patients in this group (85.7%) could benefit a R0 resection. These preliminary data encourage us to proceed in our prospective investigation.

Key word: Gastric carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, laparoscopic staging.

Riassunto

L'exeresi chirurgica radicale rappresenta attualmente l'unica modalità terapeutica "curativa" per il carcinoma gastrico ma, anche dopo una resezione "R0", nelle forme localmente avanzate la probabilità di recidiva loco-regionale o sistemica rimane elevata. I risultati insoddisfacenti della sola

chirurgia nei tumori con sconfinamento extrasieroso e/o con estesa compromissione linfatica hanno comportato l'adozione di strategie di trattamento multimodali: sino ad oggi la chemioterapia adiuvante è stata la più frequente forma di trattamento complementare, tuttavia i risultati conclusivi della gran parte dei trials randomizzati non hanno evidenziato un impatto significativo sulla sopravvivenza a distanza. La revisione della letteratura mostra una crescente tendenza - nel corso degli anni '90 - verso l'impiego della chemioterapia pre-operatoria: valutata inizialmente come terapia "di salvataggio" in pazienti giudicati non resecabili, la chemioterapia neo-adiuvante è oggi indicata da numerosi studi di fase II come un trattamento efficace di neoplasie gastriche resecabili ed i cui obiettivi fondamentali sono quelli di ottenere un "downstaging", incrementare il tasso di exeresi R0 e ridurre le possibilità di recidiva. Dal Marzo 1996 gli Autori hanno iniziato uno studio controllato di fase II sulla chemioterapia neo-adiuvante nel carcinoma gastrico localmente avanzato. La selezione dei pazienti è stata basata su uno staging accurato, incentrato sull'impiego della laparoscopia preoperatoria. I pazienti in studio sono stati trattati con 2 cicli preoperatori secondo lo schema EEP (Etoposide, Epirubicina, cisPlatino). Sono stati valutati i dati preliminari che si riferiscono ai primi 15 casi trattati: in 12/15 casi è stata osservata una mielotossicità di grado I ed in 3/15 casi di grado II/III; 1 paziente è deceduto per complicanze settiche. Il restaging non ha mostrato progressione di malattia in 13/14 pazienti; una risposta macroscopica è stata evidenziata in 7/14; 14/14 hanno potuto beneficiare di una exeresi chirurgica D2. La stadiazione anatomo-patologica ha confermato il downstaging in 7/14 casi; in 12/14 (85.7%) l'exeresi chirurgica è risultata R0.

Parola chiave: Carcinoma gastrico, chemioterapia neo-adiuvante, stadiazione laparoscopica.

nuovo indicatore prognostico, utile a modulare le successive strategie terapeutiche (13).

La chemioterapia neoadiuvante nel cancro gastrico

Le prime esperienze di chemioterapia preoperatoria nel cancro dello stomaco riportate in letteratura (tab. I) si riferiscono soprattutto a pazienti con neoplasie estesamente avanzate o metastatiche, tali da essere considerate - almeno inizialmente - non suscettibili di alcun trattamento chirurgico. Fra i primi lavori ad aver documentato un effetto "positivo" della chemioterapia neoadiuvante in questo tipo di pazienti, va citato quello di Wilke et al. (20): in questo studio 34 pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato, giudicato *non resecabile* alla stadiazione laparotomica, sono stati trattati con lo schema EAP (etoposide, adriamicina, cisplatino): il 59% dei casi ha mostrato una risposta tale da consigliare un "second look" chirurgico; fra questi il tasso di reseziioni curative R0 è stato del 44% e la scomparsa della

neoplasia all'esame istologico definitivo è stata osservata nel 15% dei pazienti operati. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti ad exeresi R0 è stata del 33%. Questi dati estremamente incoraggianti sono stati, in seguito, parzialmente confermati da Lerner et al. (12); gli stessi autori hanno, tuttavia, sottolineato la elevata mielotossicità dello schema EAP. In un secondo studio di Wilke et al. (21) su 10 pazienti con malattia non resecabile trattati con lo schema ELF (etoposide, leucovorin, 5-fluorouracile), è stata riportata una risposta clinica del 70%; va anche detto che di questo gruppo non vi è alcuna informazione circa la resecabilità post-trattamento né, quindi, è stata riportata la percentuale di risposta istologica completa. Dati simili, anch'essi difficilmente interpretabili, sono stati pubblicati da Kato et al. (9) e Plukker et al. (15).

Facendo seguito a questi studi che quantomeno suggerivano la possibilità di ottenere un effetto oncoriduttivo con l'impiego di una chemioterapia somministrata in fase preoperatoria, sono stati successivamente avviati diversi trials di fase II, questa volta su pazienti con malattia giudicata potenzialmente *resecabile* alla stadiazione clinica convenzionale. In due studi consecutivi di Ajani et al. (1, 2) - il primo su 25 pazienti trattati con lo schema EEP (etoposide, 5-fluorouracile, platino) ed il secondo su 48 pazienti trattati con EAP - sono state ottenute rispettivamente il 72% ed il 77% di reseziioni R0 al termine del trattamento neoadiuvante, con percentuali di risposta obiettiva del 24% e del 31%; nessun caso di risposta istologica completa è stata documentata in entrambi gli studi. Al follow-up di questi pazienti la causa più frequente di recidiva è stata la carcinosi peritoneale. A questo proposito, va segnalato che in due lavori - di Leichman et al. (11) e Schwartz et al. (17) - su pazienti con malattia potenzialmente resecabile, alla chemioterapia neoadiuvante intravenosa è stata associata una chemioterapia intraperitoneale immediatamente postoperatoria proprio con l'intento di ridurre la percentuale di recidive peritoneali (Leichman et al.: 38 pazienti trattati con 5-FU, leucovorin, cisplatino + i.p. FUDR e cisplatino; Schwartz et al.: 29 pazienti trattati con 5-FU, adriamicina e metotrexate o FAMTX + i.p. FU/cisplatino): una resezione curativa è stata possibile rispettivamente nel 76% e nel 57% dei casi; la risposta clinica è stata rispettivamente del 45% e del 33%; una risposta istologica completa del 8% è stata riportata soltanto nello studio di Leichman. Con il regime FU/CDDP somministrato a 30 pazienti con neoplasia del corpo gastrico e del cardias -fra cui 4 casi giudicati non resecabili alla laparotomia esplorativa-, Rougier et al. (16) hanno documentato globalmente una risposta clinica pari al 56%; con un 60% di reseziioni R0; in nessun caso è stata ottenuta una risposta istologica completa.

I primi studi randomizzati di fase III che hanno confrontato schemi di chemioterapia neoadiuvante + chirurgia con la sola exeresi chirurgica in pazienti giudicati in stadio localmente avanzato, sono stati pubblicati da Kang

Tab. I - TRIALS DI CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

<i>Autore</i>	<i>stadio malattia</i>	<i>n pts.</i>	<i>regime</i>	<i>exeresi %</i>	<i>R0 %</i>	<i>risposta clinica</i>	<i>risposta istol. completa</i>	<i>sopravvivenza mediana</i>
Wilke 1989	non resec.	34	EAP	59	44	68	15	18 globale 24 dopo R0
Lemernon 1991	resec.	36	EAP	nr	Nr	33	3	7.5 Globale 12 responders
Wilkenon 1990	resec.	10	ELF	nr	Nr	70	0	nr
Kato 1990	non resec.	8	PMUE	62.5	25	88	nr	nr
Plukker 1991	non resec.	20	FU/MTX	70	40	47	0	12 globale
Ajani 1991	resecabile	25	EFP	100	72	24	0 (12% residuo microscopico)	15
AJani 1992	resecabile	48	EAP	85	77	31	0	16
Leichman 1992	resecabile	38	FU/AF/CDDP i.p FUDR/CDDP	92	76	45	8	17
Schwartz 1993	resecabile	23	FAMTX i.p. FU/CDDP	78	57	33	0	nr
Rougier 1994	localmente avanzato	30	FU/CDDP	93	60	56	0 (3.3% residuo microscopico)	16
Kang 1992	localmente avanzato	24 27	EFP+chirurgia chinugia	vs 89	75 56 p=0.14	nr	9	nr
Yonemura 1993	localmente avanzato	29 26	PMUE+chir vs chir+PMUE	38 15	62 35			17 8
Fink 1995	localmente avanzato	30	EAP	90	80	57	0	17 globale 30% a 2aa R0
Kelsen 1996	localmente avanzato	56	FAMTX i.p.FU/CDDP+i.v.FU	89	61	nr	Nr 51%T-downstaging	15.3 globale 31 dopo R0
Slowert 1999	localmente avanzato	41	CDDP/leucovorin/FU	88	73.2	nr	nr	f-up medio 18.3 mesi: 73% NED
Lowy 1999	>T2 ogni N M0	25 34	EFP EAP 24	76 FIP	73	24 31 38	4	attuariale 5 aa 83% responders 31% non respond Log Rank p<0.001

et al. (8) e da Yonemura et al. (22). Nel primo studio (EFP+chirurgia vs chirurgia) la percentuale di resezioni curative è stata più elevata nel gruppo dei pazienti trattati con chemioterapia preoperatoria (75% vs 56%) con un downstaging significativo ($p=0.03$). Nel secondo stu-

dio, i pazienti sono stati trattati con chemioterapia preoperatoria (PMUE) seguita da intervento chirurgico nel primo braccio e intervento chirurgico seguito dallo stesso protocollo di chemioterapia nel secondo braccio. La percentuale di resezioni curative (38% vs 15%) e la

sopravvivenza mediana (17 mesi vs 8 mesi) sono state significativamente migliori nel gruppo trattato con chemioterapia neoadiuvante.

Studi di fase III sono stati avviati anche in Occidente ma, stanti soprattutto le notevoli difficoltà di reclutamento, non esistono a tutt'oggi dati in letteratura disponibili.

Se la maggior parte degli studi di fase II da un lato ha chiaramente dimostrato una tossicità accettabile per i diversi schemi di chemioterapia neoadiuvante senza alcuna evidenza di un significativo aumento della morbidità e mortalità perioperatorie, dall'altro i risultati in termini di efficacia del trattamento appaiono nel complesso difficilmente interpretabili.

Il maggior ostacolo ad una valutazione corretta di questi dati risiede soprattutto nell'assenza di criteri di selezione omogenei, caratterizzati cioè dall'applicazione di tecniche di stadiazione altamente attendibili.

Una più accurata definizione di stadio localmente avanzato di malattia (resecabile e non resecabile) mediante l'impiego dell'endosonografia (EUS) e/o della laparoscopia preoperatoria, è stata applicata in due successivi studi: il primo (7) riguarda 30 pazienti con neoplasia gastrica localmente avanzata (stadi IIIA, IIIB e IV), selezionati mediante endosonografia e laparoscopia diagnostica e trattati con il regime EAP. In questo gruppo di pazienti la percentuale di resezioni curative è stata dell'80% e la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante + exeresi R0 è stata del 30%. In un secondo lavoro (10) sono stati valutati 56 pazienti giudicati "ad alto rischio di recidiva" mediante stadiazione con endosonografia e trattati con lo schema FAMTX e chemioterapia intraperitoneale con FU/CDDP. Il tasso di resezioni R0 è stato del 61 %; inoltre, nel 51% dei casi è stato documentato il downstaging del fattore "T" confrontando il risultato istologico postoperatorio con la precedente stadiazione endosonografica. La sopravvivenza mediana dei pazienti che hanno ricevuto una resezione curativa è stata di 31 mesi.

Gli studi di fase II più recentemente pubblicati (5, 13, 19) ed i cui risultati appaiono altamente attendibili in quanto le popolazioni in studio sono state accuratamente selezionate con moderne metodiche di staging (6), sembrano confermare pienamente l'efficacia in termini di risposta clinica della chemioterapia neoadiuvante. In particolare, nel lavoro di Siewert et al. (studio EORTC) (19) su 41 pazienti in stadio localmente avanzato selezionati mediante EUS e laparoscopia diagnostica e sottoposti a chemioterapia preoperatoria secondo lo schema cisplatino leucovorina-5FU, l'esplorazione chirurgica è stata eseguita in 36 casi ed il tasso di resezioni R0 è stato del 73.2% (26/36); al follow-up medio di 18.3 mesi, 23/26 pazienti sottoposti ad exeresi radicale sono risultati viventi; nel 73% dei casi (19/26) non vi è stata alcuna evidenza di recidiva neoplastica.

Un interessante contributo circa l'effetto della chemioterapia neoadiuvante sul tessuto linfonodale è stato pub-

blicato da Becker et al. (5), che già in precedenza avevano riportato la presenza di cellule neoplastiche (tumor cell microinvolvement - TCM) mediante dosaggio immunostochimico in più del 90% delle neoplasie gastriche giudicate N0 (18). Su 17 pazienti, trattati con chemioterapia neoadiuvante secondo il regime PLF e giudicati pN0 all'esame istologico standard, la percentuale di pazienti con microinvolvement neoplastico è stata questa volta del 35% (6/17 pazienti); questo fenomeno, inoltre, interessava soltanto il 4% (25/622) dei linfonodi asportati.

I primi dati - solo attuariali - su un significativo impatto della chemioterapia neoadiuvante associata ad exeresi gastrica sulla sopravvivenza a distanza sono stati recentemente pubblicati da Lowy et al. attraverso l'analisi dei risultati di tre studi consecutivi di fase II su 83 pazienti con neoplasia gastrica potenzialmente resecabile (T2 ogni N M0), selezionati mediante endosonografia e videolaparoscopia. In particolare 25 pazienti sono stati trattati con lo schema EFP, 34 con lo schema EAP e 24 con lo schema FIP. La percentuale di risposta clinica per i tre differenti schemi di chemioterapia è stata rispettivamente del 24%, 31% e 38% (39% di risposta globale). Un resezione curativa è stata effettuata nel 73% dei casi (61/83). Una risposta patologica al trattamento è stata documentata in 16 casi, 3 dei quali con risposta completa (4%). Il gruppo dei *responders* ha mostrato una sopravvivenza attuariale a 5 anni pari all'83% rispetto al 31% del gruppo dei *non-responders* (Log rank $p < 0.001$; Multivariate $p < 0.05$): all'analisi multivariata, la risposta al trattamento neoadiuvante è risultata l'unico fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza globale e per l'intervallo disease-free.

Esperienza personale

Sulla scorta degli incoraggianti risultati sin qui discussi e dei dati preliminari ottenuti nel nostro centro da Barone et al. (3,4) dal gennaio 1996 abbiamo intrapreso uno studio di fase II sulla chemioterapia neoadiuvante nell'adenocarcinoma gastrico resecabile, in stadio localmente avanzato

Criteri di inclusione: diagnosi istologica di adenocarcinoma gastrico primitivo; - assenza di stenosi e/o sanguinamento; - tumore localizzato nell'antro, nel corpo o nel fondo gastrico con esclusione delle neoplasie della giunzione esofago-gastrica; - assenza di neoplasie pregresse o concomitanti, eccetto il basalioma cutaneo ed il carcinoma in situ della cervice; - età non superiore a 70 anni; - funzionalità cardiaca, renale ed ematopoietica nella norma; - performance status 0-1 secondo ECOG Zubrod; - consenso informato del paziente.

Stadiazione clinica: tutti i pazienti arruolati nello studio hanno effettuato una stadiazione completa mediante Rx

prime vie digerenti, esofagogastroduodenoscopia, TC addomino-pelvica, ecografia epatica, rx torace, scintigrafia ossea e dosaggio dei marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9, TPA).

I pazienti giudicati M+ alla stadiazione clinica (metastasi a distanza e/o carcinosi peritoneale) sono stati esclusi dallo studio ed avviati a trattamento di chemioterapia palliativa.

Stadiazione laparoscopica: nei casi risultati clinicamente M0, l'indagine preoperatoria è stata in ogni caso seguita da una laparoscopia di staging in anestesia generale: - i pazienti risultati M+ all'esplorazione laparoscopica, sono stati anch'essi esclusi dallo studio; - i rimanenti pazienti M0, sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della presenza di avanzamento loco-regionale della malattia:

– Gruppo I°: T1-T2 ovvero assenza sconfinamento extra-sieroso

– Gruppo II°: T3-T4 ovvero infiltrazione della sierosa o degli organi circostanti; N2 istologicamente documentato, anche in assenza di affioramento neoplastico alla sierosa.

I pazienti del gruppo I° sono stati sottoposti ad intervento chirurgico immediatamente al termine della stadiazione laparoscopica.

I pazienti del gruppo II°, portatori di malattia resecabile in stadio localmente avanzato, sono stati sottoposti a chemioterapia preoperatoria secondo lo schema di seguito illustrato.

Chemioterapia preoperatoria: nei pazienti del gruppo II sono stati somministrati due cicli di terapia antiblastica secondo lo schema EEP (etoposide 100mg/m² al 1°-3°-4° giorno; epirubicina 40 mg/m² al 1°-4° giorno, cisplatino 80 mg/m² al 2° giorno); al termine del secondo intervallo, è stato effettuato un restaging della neoplasia (rx prime vie digerenti, TC addomino-pelvica, ecografia epatica, rx torace e dosaggio dei marcatori tumorali) prima del programmato intervento chirurgico.

Trattamento chirurgico: l'estensione dell'exeresi gastrica è stata stabilita sulla base della sede della neoplasia primitiva. In tutti i casi di localizzazione antrale o medio-gastrica distale è stata eseguita una gastrectomia subtotale con margini sani di almeno 5 cm; nei casi con localizzazione prossimale è stata eseguita una gastrectomia totale.

In tutti i pazienti l'exeresi gastrica è stata accompagnata da una linfadenectomia "en bloc" di secondo livello (D2), in accordo con le indicazioni della Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC). Al termine dell'intervento chirurgico, i linfonodi asportati sono stati accuratamente preparati da un membro dell'equipe chirurgica e suddivisi per singola stazione ed inviati per l'esame istologico.

Tutti i pazienti, giudicati "R0" e senza evidenza di pro-

gressione clinica di malattia al momento dell'atto chirurgico sono stati sottoposti ad ulteriori 4 cicli di chemioterapia postoperatoria di completamento secondo lo stesso schema chemioterapico.

La valutazione della risposta al trattamento chemioterapico preoperatorio è stata basata su due parametri obiettivamente:

- misurazione TC del volume della massa tumorale
- confronto fra i risultati della stadiazione laparoscopica con quella istologica riguardo l'infiltrazione della sierosa.

Risultati:

Dal gennaio 1996 a marzo 1999, sono stati osservati 113 pazienti con carcinoma gastrico (tab. II): 21 pazienti sono stati esclusi dal protocollo di studio per la presenza di metastasi e 48 per età o sintomi (stenosi e/o sanguinamento). Dei rimanenti 44 casi eleggibili, tutti sottoposti a stadiazione clinica e laparoscopica, 15 corrispondono al campione oggetto del presente studio in quanto giudicati in stadio di malattia localmente avanzata resecabile ed avviati al protocollo di trattamento neoadiuvante.

La tossicità dello schema EEP sui 15 casi trattati è illu-

Tab. II - ESPERIENZA PERSONALE: CASISTICA GENERALE

<i>Carcinoma gastrico Protocollo di studio: Gen. '96-Mar. '99</i>	
Totale osservati	113
Non eleggibili	48
M+	21
Totale arruolati	44
Precoci/non avanzati	24
Localmente avanzati	15
M+	5
Neoadiuvante	15

Tab. III - RISULTATI PRELIMINARI: TOSSICITÀ ED EFFICACIA

<i>Carcinoma gastrico localmente avanzato Risultati preliminari in corso di studio -I</i>	
Tossicità da EEP:	
Mielosoppressione	
Grado I	12/15
Grado II-III	3/15
Mortalità	1/15
Efficacia dell'EEP:	
Risposta macroscopica documentata in	7/14 pazienti

Tab. IV - RISULTATI PRELIMINARI: RISPOSTA AL TRATTAMENTO NEOADIUVANTE

<i>Carcinoma gastrico localmente avanzato Risultati preliminari in corso di studio -2</i>	
Non progressione	13/14 casi operati
% resezione R0	12/14
Downstaging	7/14
Sopravvivenza	NV
Follow-up: 1-38 mesi	2 decessi / 14

strata nella tabella III: in 12/15 pazienti è stata documentata una mielotossicità di grado I ed in 3/15 pazienti di grado II-III: 1 paziente, in quest'ultimo gruppo, è deceduto per complicanze settiche al termine del primo ciclo di chemioterapia.

L'efficacia del trattamento è stata valutata sui rimanenti 14 pazienti dopo l'exeresi chirurgica: una risposta clinica è stata obiettivata in 7/14 casi ed in 13/14 casi non è stata evidenziata alcuna progressione di malattia dalla diagnosi fino al momento dell'esplorazione chirurgica. La percentuale di resezioni "R0" è stata dell'85.7% (12/14 casi). All'esame istologico definitivo un downstaging rispetto alla stadiazione preoperatoria laparoscopica è stato osservato in 7/14 casi (tab. IV) (fig. 1).

Il follow-up è stato eseguito ogni tre mesi per i primi due anni e, successivamente, ogni sei mesi. Al momento attuale, due pazienti appartenenti a questa serie risultano deceduti per recidiva neoplastica, rispettivamente dopo 13 e 19 mesi dall'intervento chirurgico: in entrambi i casi i risultati dell'esame istologico post-operatorio non autorizzavano una definizione di exeresi "R0".

Conclusioni

I dati della letteratura ed i risultati preliminari del nostro

studio di fase II, pur non essendo quest'ultimi certamente definitivi, ci autorizzano a trarre le seguenti considerazioni conclusive:

- sufficienti basi teoriche e cliniche incoraggiano l'adozione di protocolli di chemioterapia neoadiuvante per il cancro gastrico localmente avanzato, a patto che la stadiazione preoperatoria del paziente sia accuratamente stabilita: a questo riguardo la laparoscopia preoperatoria di staging appare attualmente imprescindibile;
- i dati di tossicità da noi raccolti dimostrano che il trattamento preoperatorio non compromette la fattibilità e l'efficacia dell'intervento chirurgico;
- in nessun caso della nostra serie è stata documentata progressione di malattia fra l'inizio del trattamento neoadiuvante e l'esplorazione chirurgica;
- dati attendibili circa l'efficacia del trattamento e l'impatto prognostico possono scaturire solo da studi randomizzati su un numero maggiore di casi omogeneamente selezionati.

Bibliografia

- 1) Ajani J.A., Mayer R.J., Ota D.M., Steeller G.D., Evans D., Roh M., Sugarbaker D.J., Dumas P., Gray G., Vena D.A., Stablein D.M.: *Preoperative and postoperative chemotherapy for patients with potentially resectable gastric carcinoma*. Proc ASCO, 11:165, 1992.
- 2) Ajani J.A., Ota D.M., Jessup J.M., Ames F.C., McBride C., Boddie A., Levin B., Jackson D.E., Roh M., Hohn D.: *Resectable gastric carcinoma: an evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy*. Cancer, 68: 1501-1506, 1991.
- 3) Barone C., Cassano A., Astone A., Ricevuto E., Fontana T., Noviello M.R., Garufi C., Pacelli F., Grieco A.: *Association of epirubicin, etoposide and cisplatin in gastric cancer* Oncology, 48:353-355, 1991.
- 4) Barone C., Corsi D.C., Pozzo C., Cassano A., Fontana T., Noviello M.R., Landriscina M., Colloca G., Astone A.: *Treatment of patients with advanced gastric carcinoma with 5fluoruracil-based or*

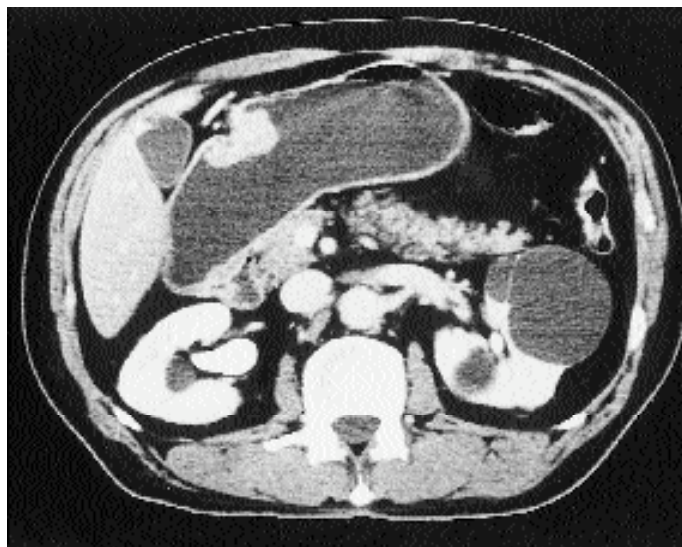


Fig. 1a: Carcinoma gastrico T3: immagine pre-trattamento

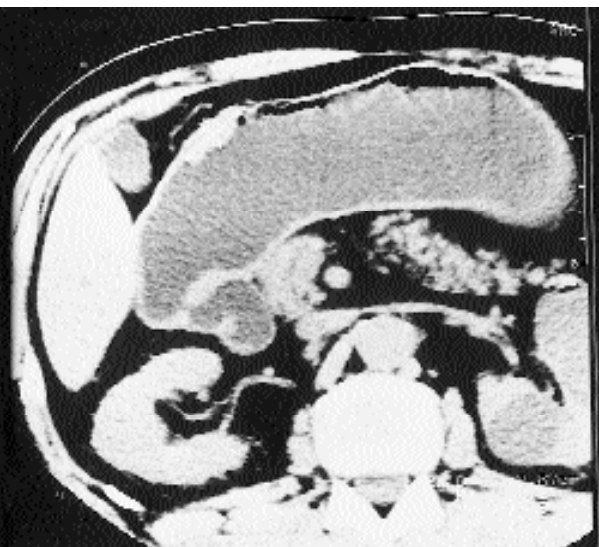


Fig. 1b: Stesso caso: downstaging post-chemioterapia neoadiuvante

a cisplatin-based regimen: two parallel randomized phase II studies. Cancer, 82: 1460-1467, 1998.

5) Becker K., Fumagalli U., Mueller J.D., Fink U., Siewert JR., Hofler H.: *Neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced gastric carcinoma*. Cancer 85:1484-1489, 1999.

6) D'ugo D., Persiani R., Caracciolo F., Ronconi P., Coco C., Picciocchi A.: *Selection of locally advanced gastric carcinoma by preoperative staging laparoscopy*. Surg Endosc, 11:1159-1162, 1997.

7) Fink U., Schuhmacher C., Stein H.J., Busch R., Feussner H., Dittler H.J., Helmberger A., Bottcher K., Siewert JR.: *Preoperative chemotherapy for stage III-IV gastric carcinoma: feasibility, response and outcome after complete resection*. Br J Surg, 82:1248-1252, 1995.

8) Kang Y.K., Choi D.W., IM YH., Kim C.M., Lee J.O., Moon N.M., Lee J.O.: *A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus locally advanced stomach cancer (abstract)*. Proc ASCO, 15:503, 1996.

9) Kato M., Kinoshita K., Sawa T., Yoshimatsu S., Tomita F., Takano Y., Segawa M., Ohshima S., Yonemura Y., Miwa K.: *Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer - effect of preoperative chemotherapy by PMUE*. Gan To Kagaku Ryoho, 17: 391-396, 1990

10) Kelsen D., Karpeh M., Schwartz G., Gerdes H., Lightdale C., Botet J., Lauers G., Klimstra D., Huang Y., Saltz L., Quan V., Brennan M.: *Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intra-peritoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil*. J Clin Oncol, 14:1818-1828, 1996.

11) Leichman L., Silberman H., Leichman C.G., Spears C.P., Ray M., Muggia F.M., Kiyabu M., Radin R., Laine I., Stain S., Fuerst M., Groshen S.: *Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer. A University of Southern California pilot program*. J Clin Oncol, 10:1933-1942, 1992.

12) Lerner A., Gonin R., Steie G.D., Mayer R.J.: *Etoposide, doxorubicin and cisplatin chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma: Results of a phase II trial*. J Clin Oncol, 10:536-540, 1992.

13) Lowy A.M., Mansfield P.F., Leach S.D., Pazdur R., Dumas P.,

Ajani J.A.: *Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer*. Ann Surg, 229:303308, 1999.

14) Niederhuber J.E.: *Neoadjuvant chemotherapy*. Ann Surg 229(3):309-312, 1999.

15) Plukker J.T., Mulder N.H., Sleijfer D.T., Grond J., Verschueren R.C.: *Chemotherapy and surgery for locally advanced cancer of the cardia and fundus. Phase II study with methotrexate and fluoruracil*. Br J Surg, 78:955-958, 1991.

16) Rougier P.H., Lasser P.H., Ducreux M., Mahjoubi M., Bognek C., Elias D.: *Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer*. Ann Oncol, 5 (suppl. 3): 59-68, 1994

17) Schwartz G., Kelsen D., Christman K.: *A phase II study of neoadjuvant FAMTX and postoperative intraperitoneal 5-FU and cisplatin in high risk patients with gastric cancer*. Proc ASCO, 12:572, 1993.

18) Siewert Jr., Kestlmeier R., Busch R., Bottcher K., Roder J.d., Muller J., Fellbaum C., Hofler H.: *Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases*. Br J Surg, 83:1144-1147, 1996.

19) Siewert Jr., Schuhmacher C., Fink U.: *The German EORTC Study of neoadjuvant therapy of stomach carcinoma*. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd, 115: 717-719, 1998

20) Wilke H., Preusser P., Fink U., Gunzer U., Meyer H.j., Meyer J., Siewert Jr., Achterrath W., Lenaz L., Knipp H.: *Preoperative chemotherapy in locally advanced and unresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin and cisplatin*. J Clin Oncol, 7:1318-1326, 1989.

21) Wilke H., Preusser P., Fink U., Achterrath W., Meyer H.j., Stahl M., Lenaz L., Meyer J., Siewertjr, Geerlings M.: *New developments in the treatment of gastric carcinoma*. Semin Oncol, 17 (suppl. 2):61-70, 1990.

22) Yonemura Y., Tosiharu S., Kinoshita K., Matsuki N., Fushida S., Tanaka S., Ohoyama S., Takashima T., Kimura H., Kamata T., Fujimura T., Sugiyama K., Shi Ma K., Miyazaki L.: *Neoadjuvant chemotherapy for high grade advanced gastric cancer*. World J Surg, 17:256-262, 1993.

Autore corrispondente:

Dr. Domenico D'UGO
Ist. Patologia speciale chirurgica
Università Cattolica del Sacro Cuore
Largo F. Vito,1
00168 ROMA
Tel. 06/30154849
Fax: 06/3051162
E-mail: ddugo@tin.it

