

Un caso di neoplasia gastrica metastatica trattato con successo con chirurgia e chemioterapia.

M. GUNNELLINI¹, L. GRAZIOSI, R. EMILI¹, W. BUGIANTELLA, P. FERRAZZA¹,
E. CAVAZZONI, A. DONINI, A.M. LIBERATI¹

RIASSUNTO: Un caso di neoplasia gastrica metastatica trattato con successo con chirurgia e chemioterapia.

M. GUNNELLINI, L. GRAZIOSI, R. EMILI, W. BUGIANTELLA, P. FERRAZZA, E. CAVAZZONI, A. DONINI, A.M. LIBERATI

Descriviamo un caso di lunga sopravvivenza di un uomo di 50 anni affetto da cancro gastrico avanzato con due metastasi epatiche al momento della diagnosi. Il paziente è stato sottoposto a gastrectomia D2 con resezione atipica del fegato. Dopo la chirurgia, è stata somministrata chemioterapia adiuvante secondo lo schema PELF ed è stata raggiunta una risposta clinica completa; dopo sei mesi dal quarto ciclo di terapia, i livelli ematici di Ca19.9 sono cresciuti fino a 185 U/ml ed è stata documentata ecograficamente una linfadenopatia retroperitoneale. Il paziente è stato quindi trattato con tre diverse combinazioni chemioterapiche (FOLFOX, FOLFIRI e FOLFOX4), ma sono comparse due nuove recidive epatiche.

Da novembre 2007 a oggi, il paziente ha ricevuto 8 cicli di chemioterapia secondo lo schema CDF ottenendo una risposta clinica completa documentata anche dalla persistente negatività delle indagini PET-TC. Gli accertamenti radiologici eseguiti in seguito ad un ulteriore ricovero per ittero ingravescente hanno messo in evidenza multiple lesioni epatiche ripetitive con livelli di Ca19.9 di 6766 U/ml; si è deciso per il posizionamento di endoprotesi metallica biliare. Il paziente è ancora vivo a 41 mesi dall'intervento chirurgico iniziale.

Questo caso può quindi essere considerato un successo del trattamento integrato chirurgico-chemioterapico nel cancro gastrico in termini di allungamento della sopravvivenza ma è anche espressione del fallimento delle terapie attualmente disponibili per la cura definitiva di questa neoplasia. Il cancro gastrico metastatico si conferma quindi una malattia trattabile ma non curabile.

SUMMARY: Metastatic gastric cancer successfully treated with surgery and chemotherapy. Case report.

M. GUNNELLINI, L. GRAZIOSI, R. EMILI, W. BUGIANTELLA, P. FERRAZZA, E. CAVAZZONI, A. DONINI, A.M. LIBERATI

A case of long-term survivor 50-year-old man treated for advanced gastric cancer with two liver metastases is described. Patient underwent a total gastrectomy with D2 lymphadenectomy and atypical liver resection. After surgery, chemotherapy with PELF achieved a complete clinical response; six months from the fourth cycle, Ca19.9 levels slowly increased until 185 U/ml and a retro-peritoneal lymphadenopathy was detected by US. Three different chemotherapeutic combinations (FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX4) was administered but two new liver recurrences spread out.

From November 2007 until now, patient received 8 CDF cycles and he obtained a complete clinical response supported by persistent negativity of TC-PET scans. The radiological investigations performed after last admission in our Department for jaundice, revealed multiple liver lesions with Ca19.9 levels of 6.766 U/ml. The patient required placement of metallic biliary endoprosthesis. He is still alive 41 months after primary surgery.

We consider this case a successful example of survival increasing by integrated surgery-chemotherapy treatment but also an expression of the failure of current available therapy in the definitive cure for gastric cancer. Metastatic gastric cancer should be considered a disease treatable but not curable.

KEY WORDS: Neoplasia dello stomaco - Metastasi epatiche - Chemioterapia - Chirurgia.
Gastric cancer - Liver metastases - Chemotherapy - Surgery.

Introduzione

Nei paesi occidentali, l'incidenza del cancro gastrico è stimata approssimativamente in 30-35/100.000 nuovi casi per anno. La neoplasia si colloca al quinto posto per frequenza e al settimo per mortalità cancro-correlata (1).

La sopravvivenza a 5 anni dopo resezione R0 va-

Università degli Studi di Perugia
Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Radiologiche ed Odontostomatologiche
Sezione di Chirurgia Generale e d'Urgenza
¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Struttura Complessa di Oncematologia ed Autotrapianto

ria in rapporto allo stadio alla diagnosi (2). In oltre il 67% dei casi, la diagnosi di cancro gastrico è purtroppo formulata in fase avanzata di malattia (stadio III-IV) (3).

Per le forme localizzate (stadi I-II), il trattamento di scelta consiste nella gastrectomia totale o subtotale associata a linfoadenectomia D2 con intento curativo. Nei pazienti diagnosticati in fase avanzata, il solo approccio chirurgico assicura una sopravvivenza media di 6-9 mesi (4, 5). Questo risultato riflette l'impossibilità di controllare la diffusione locoregionale e a distanza della malattia. Nei pazienti con malattia metastatica l'unica opzione terapeutica ragionevole rimane l'associazione di chirurgia e chemioterapia palliativa (1).

Caso clinico

Nell'ottobre 2005, un uomo di 50 anni è stato ricoverato nel nostro Istituto con diagnosi di carcinoma gastrico della piccola curva. Il paziente aveva goduto di ottima salute fino a due anni prima, quando si manifestò un vago dolore epigastrico. All'anamnesi, non riferiva sazietà precoce, ematochezia o melena. All'esofagogastroduodenoscopia era presente una grossa massa vegetante e ulcerata che occupava quasi interamente l'antro gastrico, a partenza dalla piccola curva, con infiltrazione dell'angulus e del piloro. La biopsia della lesione evidenziava adenocarcinoma gastrico G2. La TC del torace e dell'addome, entrambe ottenute dopo somministrazione di mezzo di contrasto orale ed endovenoso, evidenziavano due formazioni isodense nel VI e nel VII segmento epatici rispettivamente di 7 e 9 mm di diametro, e linfonodi patologici della piccola curva, ma non altre localizzazioni metastatiche. I marcatori neoplastici (Ca19.9, CEA, FP) erano normali.

Il paziente veniva trattato con gastrectomia associata a linfoadenectomia D2 e resezione epatica atipica. L'esame istopatologico confermava la diagnosi di adenocarcinoma di tipo intestinale G2. La neoplasia infiltrava la tonaca muscolare e il tessuto fibroadiposo. La ratio linfonodale era di 0,71 (22 linfonodi positivi su 31). Il post-operatorio era complicato dalla comparsa di una polmonite basale destra. Durante la chemioterapia adiuvante con PELF (6) (4 cicli) il paziente presentava leucopenia di grado 2 e neutropenia di grado 4.

Da marzo 2006, ovvero completata la terapia adiuvante, a settembre 2006, la PET total-body e la TC toraco-addominale risultavano persistentemente negative per recidiva di malattia, malgrado un progressivo incremento dei livelli di Ca19.9 da 46,0 U/ml a 185 U/ml (valori sierici normali fino a 37,0 U/ml). Nel settembre 2006 un'ecografia addominale evidenziava una linfoadenopatia retroperitoneale. Dopo 7 cicli di chemioterapia secondo lo schema FOLFOX-4 (7), una ulteriore ecografia dimostrava la totale scomparsa dei reperti precedentemente evidenziati, malgrado la persistenza di elevati livelli di Ca19.9 (135,0 U/ml). La TC toraco-addominale svelava però la presenza di due piccole lesioni di 8 mm di diametro nel VI e tra il VI e il V segmento epatici, suggestive di lesioni ripetitive e non rilevate ai precedenti esami ecografici.

Dal gennaio all'aprile 2007 veniva effettuata chemioterapia secondo lo schema FOLFIRI (8) per un totale di 6 cicli. Le successive indagini PET e TC documentavano una remissione completa di malattia. I reperti ecografici erano concordanti. Anche questa volta veniva osservato tuttavia un progressivo incremento del Ca19.9 che da 135,0 U/ml di giugno raggiungeva livelli di 327,0 U/ml nell'agosto 2007. Dallo stesso mese al novembre 2008, dopo somministrazione di 6 cicli di FOLFOX4 (9) e di 8 cicli di DCF (10), veni-

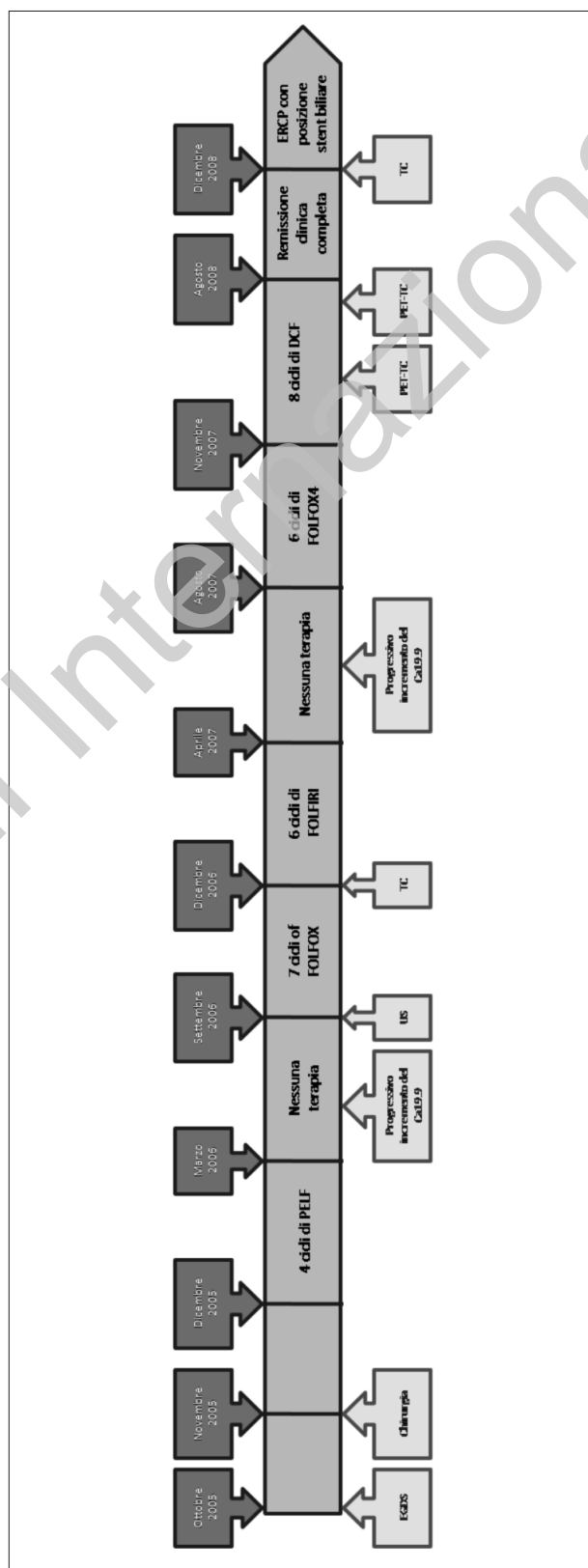


Fig. 1 - Storia clinica del paziente. Le frecce scure mostrano il tempo, quelle chiare la terapia chirurgica e i test diagnostici eseguiti. Nella barra centrale sono indicati gli schemi di chemioterapia adiuvante somministrati.

va conseguita una remissione completa di malattia documentata con due successive PET-TC, eseguite rispettivamente nel marzo e nel luglio 2008.

Nel dicembre 2008 si manifestava ittero franco e la TC evidenziava la comparsa di multiple lesioni focali ipodense polisegmentarie in entrambi i lobi epatici e nel pancreas. In considerazione della storia clinica e dell'estensione delle lesioni, si optava per un intervento endoscopico palliativo con inserimento di endoprotesi metallica biliare e successiva somministrazione di un ciclo di DCF. Attualmente, il paziente, con recidiva dell'ittero correlata all'ostruzione della protesi e progressione di malattia, è in condizioni generali stabili, ma con livelli sierici di Ca19.9 di 6766 U/ml. La Figura 1 riassume graficamente la storia clinica del paziente.

Discussione

La chirurgia ha sicuramente un ruolo centrale nel trattamento delle forme localizzate di carcinoma gastrico ma, in caso di neoplasia metastatica, la resezione, anche quando estesa alle lesioni ripetitive, è da considerarsi una terapia palliativa da integrare con trattamento medico. Il NCCN (National Comprehensive Cancer Network) raccomanda come chemioterapia attiva il 5-fluorouracile (5-FU) associato a leucovorina, il cisplatino, l'oxaliplatino, i taxani e l'irinotecano (11). Malgrado il consenso sulla superiorità della polichemioterapia rispetto alla monochemioterapia, ancora oggi non esiste uno schema chemioterapico definibile "gold standard" per la malattia metastatica.

Il 5-FU da più di vent'anni è il farmaco cardine in tutti i trattamenti polichemioterapici utilizzati per il controllo del carcinoma gastrico (6, 12). La combinazione 5-FU/adriamicina/mitomicina C/metotrexate, ovvero FAMTX, dimostratasi inizialmente la più efficace, è stata successivamente sostituita dall'associazione di cisplatino e antraciclina (PELF o ECF). Quest'ultima si è rivelata infatti superiore rispetto allo schema FAMTX sia in termini di *response-rate* (25% vs 43%) che di sopravvivenza (6 vs 9 mesi) ed è attualmente il trattamento medico di prima linea in questi casi (11-14).

Sulla scorta dei buoni risultati ottenuti nel cancro del colon, schemi chemioterapici contenenti oxaliplatino (FOLFOX) o irinotecano (FOLFIRI) sono stati utilizzati anche nelle neoplasie gastriche. Queste combinazioni si sono dimostrate, di fatto, equivalenti a quelle già proposte. Per l'elevata incidenza di recidiva di malattia dopo PELF o ECF, gli schemi FOLFOX e FOLFIRI sono attualmente utilizzati come terapie di seconda linea (7, 9, 15-20).

Un recente studio di fase III ha valutato la combinazione docetaxel/cisplatino/5-FU (DCF) rispetto alla combinazione 5-FU/cisplatino, in pazienti affetti da cancro gastrico metastatico. Nonostante un considerevole incremento della tossicità, registrato soprattutto nei soggetti anziani, il vantaggio in termini di sopravvivenza (9,2 vs 8,6 mesi) è stato significativo ($p=0,02$) (21). In atte-

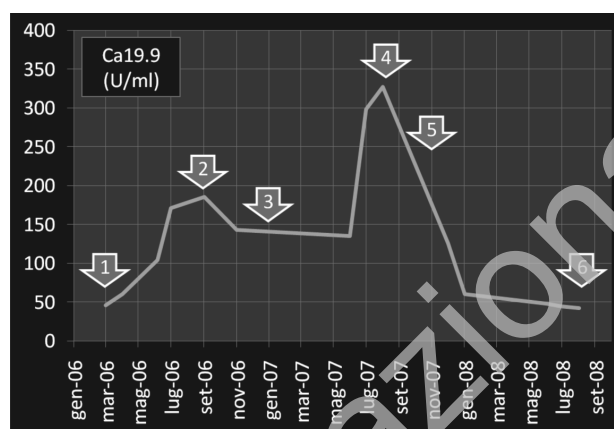


Fig. 2 - Andamento nel tempo del Ca19.9. 1: prima linea di trattamento (PELF); 2: seconda linea di trattamento (FOLFOX4); 3: terza linea di trattamento (FOLFIRI); 4: quarta linea di trattamento (FOLFOX4); 5: quinta linea di trattamento (DCF); 6: raggiungimento della remissione clinica completa.

sa di ulteriori miglioramenti la combinazione DCF va quindi considerata nella terapia di prima linea in alternativa alla combinazione ECF (11).

Urgente è una riflessione sulla gerarchia, se esiste, dei diversi schemi di trattamento. Infatti, nonostante la mole di letteratura disponibile, ancora oggi non esiste una combinazione che possa essere considerata di riferimento, capace cioè di incidere in modo rilevante sulla storia naturale del cancro gastrico diagnosticato in fase avanzata. Esiste una vasta gamma di associazioni chemioterapiche, praticamente equivalenti, caratterizzate da una tossicità rilevante e una *response-rate* costantemente inferiore al 50%. In attesa che la terapia molecolare [cetuximab o bevacizumab (22, 23)], i nuovi chemioterapici [S-1 (24) o capecitabina (25)] o l'ancor più lontana terapia genica (26) diano i risultati attesi, solo l'identificazione di marcatori in grado di prevedere la risposta della neoplasia alla specifica combinazione potrà migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con malattia metastatica.

Il caso presentato può essere considerato esemplificativo dello stato dell'arte nel cancro gastrico metastatico alla diagnosi. La chirurgia è sicuramente il *gold-standard* terapeutico per la malattia localizzata, tuttavia risulta insufficiente, da sola, nel trattamento delle forme metastatiche, anche quando associata a metastasectomia. Gli schemi chemioterapici disponibili al momento sono attivi ma, nella maggior parte dei casi, è difficile identificare quello che realmente può modificare la storia naturale della neoplasia nel singolo paziente. Frequentemente si tratta quindi di "rincorrere" le periodiche recidive con diverse combinazioni nel tentativo di "centrare" quella ottimale in quel paziente. Il caso presentato è stato trattato con cinque diverse linee chemioterapiche, tutte contenenti 5-FU. Nonostante la neoplasia abbia mostrato un andamento recidivante, sono state documen-

tate nel tempo riduzioni misurabili delle metastasi e del Ca19.9 (Fig. 2) in risposta alle diverse terapie.

La sopravvivenza del nostro paziente è stata notevolmente più elevata (41 mesi dall'iniziale intervento chirurgico) rispetto a quella riportata nella maggior parte

della letteratura per le neoplasie già metastatiche alla diagnosi (6-9 mesi). Per tale motivo il caso in esame può essere considerato un successo del trattamento integrato chirurgico-chemioterapico nonostante la recente recidiva di malattia.

Bibliografia

- Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer; *Ann Oncol* 2001; 12: 47-51.
- Meyer HJ, Jahne J, Wilke H, et al. Surgical treatment of gastric cancer retrospective survey of 1740 operated cases with special reference to total gastrectomy as the operation of choice; *Semin Surg Oncol* 1991; 17: 356-64.
- M D'Angelica, M Gonen, MF Brennan et al. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma; *Ann Surg* 2004; 240: 808-16.
- Ajani JA. Current status of therapy for advanced gastric cancer; *Oncology* 1998; 12(Suppl6): 99-102.
- Wagner AD, Schneider PM, Fleig WE. the role of chemotherapy in patients with established gastric cancer; *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 789-99.
- Cocconi G, Carlini P, Gamboni A, et al. Cisplatin, epirubicin, leucovorin and 5-fluorouracil (PELF) is more active than 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate (FAMTX) in advanced gastric carcinoma; *Ann Oncol*, 2003; 14: 1258-63.
- De Vita F, Orditura M, Matano E, et al. A phase II study of bi-weekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients; *Br J Cancer*, 2005; 92: 1644-9.
- Beretta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R et al. Irinotecan, fluorouracil, and folinic acid (FOLFIRI) as effective treatment combination for patients with advanced gastric cancer in poor clinical condition; *Tumori*, 2006; 92: 379-83.
- Kim Y, Park S, Park J et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin and (FOLFOX-4) combination chemotherapy as salvage treatment in pretreated patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol*, 2008; 26:a4577.
- Ajani JA, Van Cutsem E, Moiseyenko V, et al. Docetaxel (D), cisplatin, 5-fluorouracil compare to cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma (MGC): Interim results of a randomized phase III trial (V325). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:4999
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Gastric Cancer, v.2.2009.
- Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, et al. An EORTC Gastrointestinal Group Evaluation of the Combination of Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil, Combined With Adriamycin in Advanced Measurable Gastric Cancer; *J Clin Oncol* 1986; 4:1799-803.
- Kochman ML. The clinician's guide of gastrointestinal oncology; SLACK incorporated 2005; 23-65.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data; *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-9.
- Pozzo C, Barone C. Is There an Optimal Chemotherapy Regimen for the Treatment of Advanced Gastric Cancer That Will Provide a Platform for the Introduction of New Biological Agents; *The Oncologist* 2008; 13:794-806.
- Al-Batran SE, Atmaca A, Hegewisch-Becker S et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer; *J Clin Oncol* 2004; 22: 658-63.
- Wu F, Zhang HG, Ran FW, et al. FOLFOX4 regimen versus DP(O)F regimen for advanced gastric cancer; *Ai Zheng*, 2008; 27: 413-7.
- Liu ZF, Guo QS, Zhang XQ, et al. Biweekly oxaliplatin in combination with continuous infusional 5-fluorouracil and leucovorin (modified FOLFOX-4 regimen) as first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer; *Am J Clin Oncol*, 2008; 31: 259-63.
- Kim SG, Oh SY, Kwon HC, et al. A Phase II Study of Irinotecan with Bi-weekly, Low-dose Leucovorin and Bolus and Continuous Infusion 5-fluorouracil (Modified FOLFIRI) as Salvage Therapy for Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer; *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 744-9.
- Pozzo C, Barone C, Szantoe J et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophagealgastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study; *Ann Oncol* 2004; 15: 1773-81.
- Moiseyenko VM, Ajani J, Tjulandin SA et al. Final results of a randomised controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC). *J Clin Oncol*, 2005; a4002.
- Pinto C, Di Fabio F, Siena S et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study); *Ann Oncol* 2007; 18: 510-7.
- Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter Phase II Study of Irinotecan, Cisplatin, and Bevacizumab in Patients With Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; *J Clin Oncol*, 2006; 24: 5201-6.
- Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial; *Lancet Oncol* 2008; 9: 215-21.
- Cunningham D, Rao S, Starling N et al. Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric (OG) cancer: The REAL 2 trial; *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings* 2006; 24: 18S.
- Khalighinejad N, Hariri H, Behnamfar O et al. Adenoviral gene therapy in gastric cancer: A review; *World J Gastroenterol* 2008; 14: 180-4.