

Cancerul gastric

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

C. Jackson¹, D. Cunningham¹ & J. Oliveira²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Gastrointestinal Unit, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

²Service of Medical Oncology, Portuguese Institute of Oncology, Lisbon, Portugal

*Corespondența se trimite la: ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland;

E-mail: clinicalrecommendations@esmo.org

Aprobat de Grupul de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice: August 2003, ultima actualizare Noiembrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii23–ii24.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv34–iv36, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp122

Incidență

Deși incidența cancerului gastric este în scădere, în anul 2006 în Europa s-au înregistrat totuși 159.900 cazuri noi și ≈118.200 decese cauzate de cancerul gastric, care ocupă astfel locul 5 ca incidență și locul patru ca și cauză de mortalitate prin cancer. Incidența maximă este în a șaptea decadă de viață, iar raportul bărbați: femei depășește 1,5. Distribuția cazurilor prezintă o puternică variație geografică. Factorii de risc sunt genul masculin, fumatul, infecția cu *Helicobacter pylori* și factori genetici precum cancerul colorectal ereditar non-polipozic, polipoza adenomatoasă familială, cancerul gastric ereditar difuz și sindromul Peutz-Jeghers.

Diagnostic

Stabilirea diagnosticului se trebuie să se realizeze prin prelevarea endoscopică sau chirurgicală de biopsii, care să fie examinate de un medic patolog cu experiență, iar rezultatele examinării ar trebui raportate în conformitate cu criteriile WHO [IV, C].

Stadializare

Pentru stadializare este necesar a se efectua examinare fizică, hemoleucogramă, teste funcționale hepatice și renale, endoscopie digestivă superioară, TC abdominală și pelviană și radiografie/TC toracică. Ecografia endoscopică este utilă pentru determinarea extensiei proximale și distale a tumorii, precum și pentru stadializarea T exactă, dar utilitatea acestei metode

este relativ redusă în cazul tumorilor antrale [III, B]. La toți pacienții la care tumora primară este rezecabilă ar trebui efectuată o evaluare laparoscopică a cavității abdominale (cu sau fără lavaj peritoneal), pentru a exclude boala metastatică [III, B]. Evaluarea PET/TC, dacă este disponibilă, conduce uneori la creșterea stadiului bolii, dar aceasta poate fi negativă (în special la pacienții cu tumori mucinoase) [III, B].

Stadiul trebuie raportat în conformitate cu sistemul AJCC-TNM din 2002 [IV, C].

Strategie terapeutică

Este obligatorie planificarea tratamentului în cadrul unei echipe multidisciplinare alcătuite din specialiști în chirurgie, oncologie medicală, radioterapie, gastroenterologie, imagistică medicală și patologie [IV, C].

Singura modalitate terapeutică cu potențial curativ este rezecția chirurgicală, aceasta fiind recomandată pentru stadiile I-IV M0. Există controverse referitoare la extensia optimă a limfadenectomiei regionale. Mai multe studii clinice au arătat că limfadenectomia extinsă (D2-3) nu este superioară limfadenectomiei limitate (D1), de obicei din cauza morbidității crescute asociate cu efectuarea splenectomiei și pancreatectomiei distale. Se recomandă practicarea unei limfadenectomii D2, fără splenectomie și pancreatectomie distală [II, B]. Chiar dacă nu se practică limfadenectomie D2, ar trebui extirpați minim 14 și optim ≥ 25 limfoganglioni [III, B].

Tratamentul bolii localizate

Un studiu clinic randomizat (UK MRC) că administrarea preoperatorie și postoperatorie a câte trei cicluri tip epirubicină 50 mg/m², cisplatin 60 mg/m² și 5-fluorouracil (5-FU) perfuzie continuă 200 mg/m²/zi (schema ECF) conduce la creșterea semnificativă a supraviețuirii la 5 ani de la 23% (numai cu tratament chirurgical) la 36,3%. Principalele reacții toxice non-hematologice au fost alopecia, senzația de greață și voma. Aceste rezultate sunt susținute și de rezultatele unui studiu FFCD, publicat ca abstract [Ib, A]. Ca urmare, chimioterapia perioperatorie a fost adoptată ca tratament standard în cea mai mare parte din UK și în multe țări din Europa. Deoarece în formele avansate de boală capecitabina nu este inferioară față de 5-FU și această substituție elimină necesitatea perfuziei continue, multe centre utilizează schema epirubicină-cisplatin-capecitabină (ECX) [IV, C].

Un studiu clinic randomizat condus de North American Intergroup a demonstrat că administrarea a cinci cicluri de chimioterapie adjuvantă tip 5-FU/leucovorin (LV) înainte, în timpul și după radioterapie (45 Gy în 25 fracții, timp de 5 săptămâni) a condus la o creștere cu $\approx 15\%$ a supraviețuirii la 5 ani. Deși acest tratament este considerat standard în S.U.A., nu a fost larg acceptat în Europa din cauza problemelor legate de toxicitatea asociată cu chimioradioterapia abdominală și cu tipul intervenției chirurgicale utilizate. În 54%

din cazuri limfadenectomia a fost mai limitată decât D1, dar nu a fost identificată nici o asociere semnificativă între extensia limfadenectomiei și supraviețuire [Ib, A].

Metaanalizele au arătat că administrarea chimioterapiei adjuvante conduce la o creștere ușoară a supraviețuirii [Ia, A]. În cadrul unui studiu clinic japonez în care au fost înrolați 1059 pacienți cu cancer gastric stadiul II/III (clasificarea japoneză) complet rezecat și la care s-a practicat limfadenectomie D2 sau mai extinsă, participanții au fost randomizați pentru a fi ținuți sub observație sau a primi timp de 12 luni tratament oral cu S-1 (o fluoropirimidină). Din cauza reacțiilor adverse, 27% din pacienți nu au finalizat cele 12 luni de tratament. Supraviețuirea la trei ani a fost 70,1% la pacienții tratați numai chirurgical și 81,1% la cei care au primit tratament adjuvant. Se pare că tratamentul adjuvant previne în principal recurențele la nivelul limfoganglionilor și peritoneului [Ib, A]. Pentru a putea fi generalizate, aceste rezultate trebuie confirmate și la populația caucaziană.

La pacienții cu tumoră incomplet rezecată caracterul tratamentului rămâne paliativ.

Tratamentul bolii metastatice

Pacienții cu boală stadiul IV ar trebui luați în considerare pentru chimioterapie paliativă. În general se utilizează asocieri medicamentoase care includ un derivat de platină și o fluoropirimidină [Ia, A]. Există controverse în legătură cu necesitatea utilizării unui regim cu trei medicamente. O metaanaliză a arătat însă o creștere semnificativă a beneficiului terapeutic în urma adăugării unei antracicline la dubletul derivat de platină – fluoropirimidină [Ia, A], iar ECF este unul din cele mai active și mai bine tolerate regimuri terapeutice. Docetaxelul crește activitatea dubletului 5-FU/cisplatin, dar totodată crește și toxicitatea. Irinotecanul în asociere cu combinația 5-FU/LV are eficacitate similară cu regimul 5-FU/cisplatin, astfel încât poate fi luat în considerare la anumiți pacienți [Ib, A].

Substituirea 5-FU (F) cu capecitabină (X) și a cisplatinului (C) cu oxaliplatin (O) în cadrul regimului ECF a fost evaluată într-un studiu clinic recent condus de UK NCRI. Acest studiu de tip 2x2 a evaluat non-inferioritatea regimurilor ECX, EOF și EOX față de ECF. Eficacitatea și toxicitatea au fost comparabile pentru cele patru brațe, iar obiectivul primar de non-inferioritate a fost atins. Regimul EOX a condus la supraviețuire mai mare comparativ cu regimul de referință ECF (11,2 vs 9,9 luni, HR 0,80, interval de încredere 95% 0,66-0,97, $p = 0,02$), iar înlocuirea cisplatinului cu oxaliplatin a scăzut semnificativ incidența episoadelor tromboembolice de la 15,1% pentru ECX/ECF la 7,6% pentru EOX/EOF ($p = 0,0003$). Rezultatele acestui studiu au condus la adoptarea EOX ca regim terapeutic preferat în multe din centrele care utilizau regimul ECF, datorită faptului că această asociere are eficacitate superioară, reduce riscul de trombembolism și se administrează relativ ușor, fără a necesita perfuzie continuă [Iib]. O altă alternativă terapeutică este regimul ECX. Alte studii au arătat că inclusiv în cadrul dubletelor oxaliplatinul poate înlocui cisplatinul [Ia]

și capecitabina poate substitui 5-FU [Ia] cu păstrarea eficacității și reducerea ușoară a toxicității. Mai mult, o metaanaliză recentă a arătat că folosirea capecitabinei în loc de perfuzia continuă cu 5-FU în cadrul dubletelor sau tripletelor terapeutice conduce la o supraviețuire globală mai mare [Ia, A].

Utilizarea cetuximabului, panitumumabului, bevacizumabului și trastuzumabului în asociere cu chimioterapia este evaluată în cadrul mai multor studii clinice, în prezent având numai caracter experimental.

Pentru linia a doua de chimioterapie nu există un regim standard, astfel încât ar trebui luată în considerare includerea pacienților într-un studiu clinic. Studii de fază II au arătat că se poate obține răspuns dacă se utilizează regimuri care includ taxani și irinotecan, rezultatele fiind încurajatoare, dar deocamdată nu există date obținute din studii clinice de fază III [IIb, B].

La pacienții cu recidivă tumorală apărută la > 3 luni de la finalizarea chimioterapiei de primă linie ar trebui luată în considerare posibilitatea de readministrare a regimului utilizat inițial [IV, C].

Monitorizare

Nu există dovezi care să arate că monitorizarea intensivă conduce la ameliorarea prognosticului. În majoritatea cazurilor se recomandă ca evaluarea să se realizeze în caz de simptomatologie sugestivă [III, B].

În aceste situații ar trebui să se efectueze anamneză, examinare fizică și analize sanguine. Evaluările imagistice sunt indicate în cazul pacienților candidați pentru chimioterapie/radioterapie paliativă [IV, C].

Notă

În parantezele pătrate sunt trecute nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A-D], așa cum sunt utilizate în cadrul Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO). Recomandările în dreptul cărora nu este trecut un grad de recomandare au fost considerate adecvate pentru practica clinică de către autorii experți și membrii consiliului director al ESMO.

Bibliografie

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. Meluch AA, Greco FA, Gray JR et al. Preoperative therapy with concurrent paclitaxel/carboplatin/infusional 5-FU and radiation therapy in locoregional esophageal cancer: final results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Cancer J* 2003; 9: 251–260.
3. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11–20.

4. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: 4510.
5. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725–730.
6. MacDonald J, Smalley S, Benedetti J et al. Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). In *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Edition 2004*; Abstr 6.
7. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1208–1216.
8. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357: 1810–1820.
9. 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: 2903–2909.
10. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–4997.
11. Dank M, Zaluski J, Barone C et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008; 19: 1450–1457.
12. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36–46.
13. Kang Y, Kang WK, Shin DB et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/cisplatin (FP) as first-line therapy in patients (pts) with advanced gastric cancer (AGC): Efficacy and safety results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: LBA4018.
14. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either

oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1435–1442.

15. Okines AFC NA, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials comparing capecitabine with 5-fluorouracil (5-FU) in advanced oesophago-gastric cancer. *Annals of Oncology* 2008; 19 (Suppl 8): viii169 (Abstr 513PD).

16. Lee JL, Ryu MH, Chang HM et al. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 631–637.

17. Assersohn L, Brown G, Cunningham D et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 64–69.