

Ruolo di docetaxel nel trattamento del carcinoma gastrico avanzato

Caso clinico

Mario Scartozzi¹, Eva Galizia², Maristella Bianconi¹, Rossana Berardi¹, Stefano Cascinu¹

Abstract

With a median survival of 9-11 months, advanced gastric cancer represents one of the most aggressive neoplastic disease in western Countries. Radical surgery is considered the cornerstone for any curative procedure, however only a relatively small proportion of resected cases can be considered cured after surgery. In the last few years research data suggested that advanced gastric cancer can be classified into 2 distinct clinical categories: locally advanced (nonmetastatic, non resectable) and metastatic. While the therapeutic goal in the metastatic setting is palliation and survival improvement, in locally advanced cases one of the main goals of the treatment should be response with the aim to make resectable what was unresectable. The introduction of docetaxel for the treatment of advanced gastric cancer represented then a crucial step forward for the cure of this disease with an improvement in both survival and response rate. In this article we reviewed past and ongoing trials using docetaxel in gastric cancer with the aim to delineate a possible effective strategy for the treatment of this tumour

Keywords: gastric carcinoma, stomach, docetaxel, DCF schedule
Role of docetaxel in the treatment of advanced gastric carcinoma
CMI 2009; 3(1): 43-52

- ¹ Clinica di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona
² U.O. Oncologia Medica, Fabriano

CASO CLINICO

Un uomo di 63 anni, senza particolari patologie collaterali, eseguì a marzo 2008 una gastroduodenoscopia. Da alcuni mesi lamentava anoressia e disfagia ingravescente e, inoltre, aveva assistito a un vistoso calo ponderale, circa 8 kg rispetto al peso abituale. L'esame endoscopico evidenziò un processo espansivo, quasi completamente stenotico e non valicabile neanche dallo strumento sottile, a carico dell'esofago distale, esteso fino al cardias. Il processo venne biopsiato e l'esame istologico depose per adenocarcinoma ulcerato. Una TAC torace-addome (Figura 1) confermò la presenza di un diffuso ispessimento parietale dell'esofago distale, per circa 5 cm al di sopra del diaframma, del cardias e della piccola curvatura gastrica. Erano presenti, inoltre, tumefazioni linfonodali del diametro massimo di 1,6 cm circa a

livello della piccola curvatura e del tripode celiaco; alcuni linfonodi aumentati di volume vennero rilevati anche nella loggia di Baretty. L'esofago medio-proximale appariva diffusamente ectasico.

Il caso venne inizialmente inviato dal curante a valutazione chirurgica a seguito della quale non si ritenne indicata resezione chirurgica. Ad aprile 2008 il paziente iniziò

Perché descriviamo questo caso?

Per meglio comprendere come trattare il carcinoma gastrico, quali variazioni di combinazione e di dosi di farmaci chemioterapici siano possibili e quali possano essere le loro conseguenze in termini di tossicità, di percentuali di risposta e di sopravvivenza mediana alla malattia

Corresponding author
Stefano Cascinu
Clinica di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona
Telefono: 071.59.64.171
Fax: 071.59.64.192
cascinu@yahoo.com

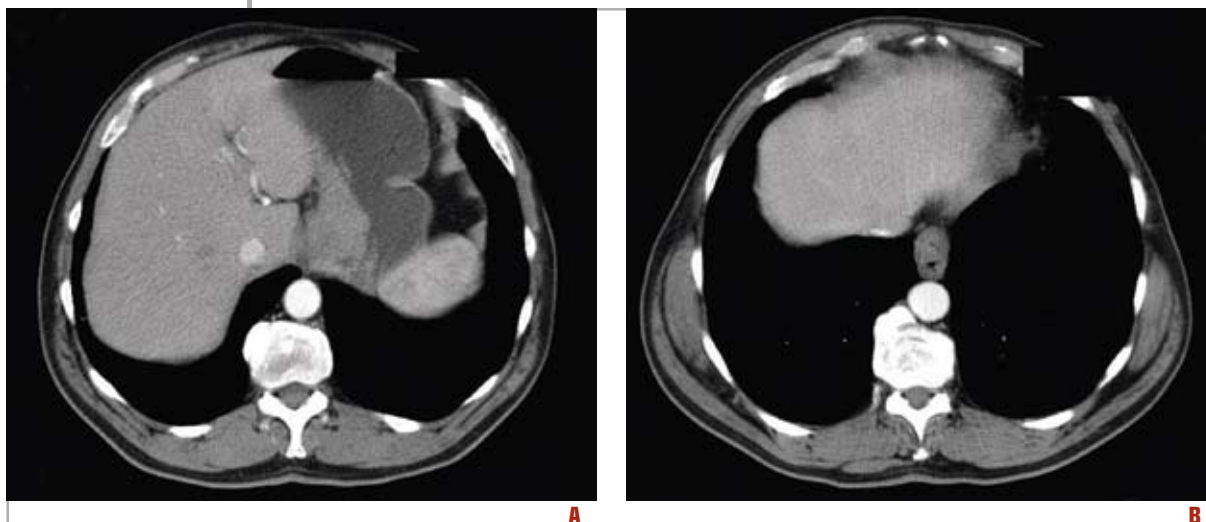


Figura 1
TAC torace-addome di stadiazione iniziale

per tanto un trattamento chemioterapico a scopo neoadiuvante (Tabella I) con schema DCF modificato (docetaxel 30 mg/m² giorni 1-8; cisplatino 60 mg/m² giorni 1-8; 5-fluorouracile 200 mg/m² giorni 1-21; q 21). Il trattamento venne eseguito per 4 cicli e completato a luglio 2008. Durante il corso della terapia il paziente aveva riferito notevole miglioramento soggettivo della disfagia, tanto da poter tornare dopo due cicli all'alimentazione per os e recuperare l'abituale peso corporeo.

Anche i marcatori tumorali mostravano una sostanziale diminuzione: il CEA in particolare era passato dal valore di inizio

a moderata (NCI CTC grado 1) e sindrome emorroidaria persistente. La tossicità ematologica si era limitata ad anemia lieve (NCI CTC grado 1). La TAC torace-addome eseguita a luglio 2008 (Figura 2) aveva mostrato una risposta parziale di malattia, con persistenza dell'ispessimento parietale a carico dell'esofago distale e del cardias (esteso per circa 4 cm) e riduzione di dimensioni (diametro < 1 cm) delle stazioni linfonodali precedentemente evidenziate. La ristadiazione venne completata da una gastroduodenoscopia, che rilevò una riduzione delle dimensioni della lesione in sede sottocardiale.

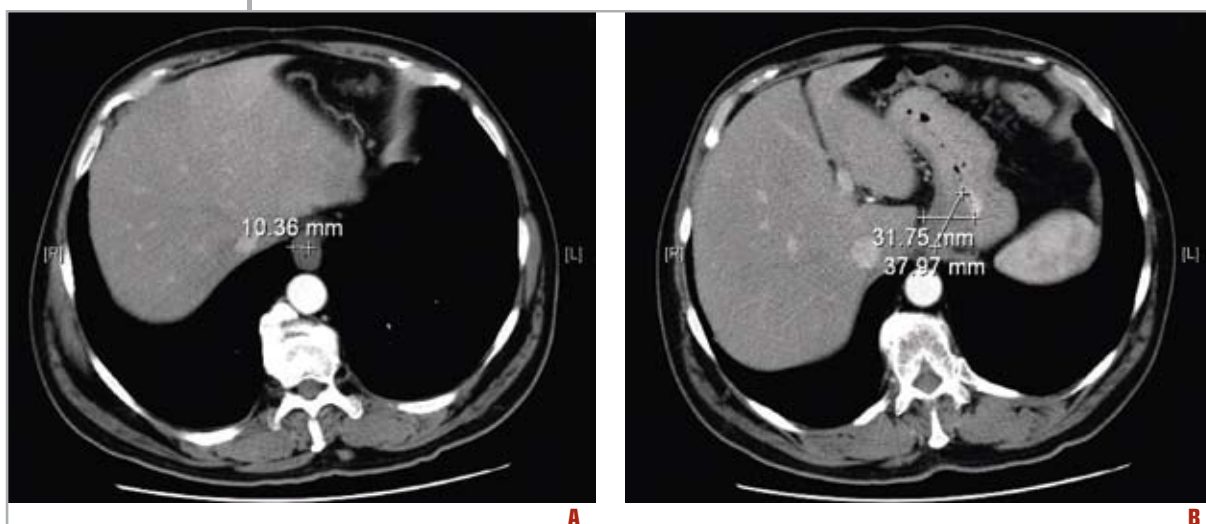


Figura 2
TAC torace-addome dopo la conclusione della chemioterapia neoadiuvante

trattamento di 391 ng/ml a 20 ng/ml. Il trattamento era stato, in generale, ben tollerato. I principali effetti collaterali riferiti dal paziente erano risultati astenia da lieve

Il paziente venne quindi nuovamente inviato ai colleghi chirurgici che eseguirono una esofagectomia subtotale con gastrectomia parziale per via laparotomica e toracotomi-

ca destra, con ricostruzione intratoracica del canale alimentare. L'esame istologico mostrò la giunzione gastroesofagea sostituita da una lesione neoplastica di circa 2,5 cm di diametro, che risultò essere un adenocarcinoma ben differenziato, infiltrante il tessuto fibroadiposo periviscerale e il tessuto muscolare striato. Vennero repertate, inoltre, metastasi linfonodali e perilinfonodali in 6 dei 50 linfonodi asportati. I margini di sezione apparivano liberi da malattia, per cui la neoplasia venne classificata come ypT4ypN1M0R0. Il tessuto neoplastico presentava un grado di regressione 4 secondo Mandard (neoplasia prevalente sulla fibrosi). Il decorso post-operatorio era stato regolare, pertanto a ottobre 2008 il paziente era tornato nuovamente alla nostra osservazione per eseguire un trattamento chemioterapico adiuvante (Tabella I) con cisplatino e 5-fluorouracile in cicli di 28 giorni (cisplatino 75 mg/m² giorno 1; 5-fluorouracile 1.000 mg/m² in infusione continua per 96 ore; q 28), di cui esegui 2 cicli. L'ulteriore trattamento chemioterapico venne discretamente tollerato, dopo una riduzione delle dosi al secondo ciclo per la comparsa di leucopenia con NCI-CTC grado 2.

Una nuova rivalutazione strumentale eseguita a dicembre 2008 non ha mostrato immagini di recidiva locale o di lesioni secondarie a carico degli organi parenchimatosi, per cui sono iniziati controlli ambulatoriali. Il paziente è in buone condizioni cliniche e a sei mesi dall'intervento appare libero da malattia.

Domande da porsi

- *Quale obiettivo ha il trattamento chemioterapico (palliativo o neoadiuvante)?*
- *Il profilo di tossicità eventuale è compatibile con le caratteristiche del paziente?*
- *Quale compliance al trattamento ci possiamo aspettare dal nostro paziente?*

DISCUSSIONE

Introduzione

Nonostante nel corso di questi ultimi decenni l'epidemiologia del cancro gastrico si sia profondamente modificata, soprattutto come conseguenza di un calo significativo di incidenza e mortalità in molti Paesi occidentali, esso rappresenta ancora una delle neoplasie

Schema	mg/m ²	Tempo
Chemioterapia neoadiuvante: DCF modificato		
Docetaxel	30	Giorni 1-8
Cisplatino	60	Giorni 1-8
5-fluorouracile	200	Giorni 1-21
Resezione chirurgica		
Chemioterapia adiuvante: CDDP/5-FU		
Cisplatino	75	Giorno 1
5-fluorouracile	1.000	ic per 96 ore

più frequenti nei Paesi in via di sviluppo. Presenta un'incidenza e una mortalità inferiori nella razza caucasica, e negli Stati Uniti rappresenta la 12^a causa di morte per neoplasia, rendendosi responsabile di circa l'1,92% di tutti i decessi legati a neoplasia. Inoltre presenta una bassa sopravvivenza, pari a circa il 24% a cinque anni (solo altri quattro tipi di cancro si comportano peggio: il tumore al pancreas, al fegato, all'esofago e al polmone) [1]. Nonostante i progressi conseguiti negli ultimi anni nel trattamento delle neoplasie gastriche, la prognosi risulta ancora severa: la durata della sopravvivenza mediana, anche con gli schemi chemioterapici più recenti, si attesta intorno a 9-11 mesi [2,3].

La chirurgia rimane la sola vera chance di guarigione per i pazienti affetti da carcinoma gastrico; tuttavia circa i 2/3 dei pazienti si presentano con una malattia non reseccabile alla diagnosi. Inoltre, circa il 60% dei pazienti resecati andrà incontro a ricaduta di malattia, locale o a distanza.

La chemioterapia sistemica, nei pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato, ha dunque un ruolo importante, anche se con finalità palliativa (controllo dei sintomi, mantenimento della qualità di vita, miglioramento della sopravvivenza).

Purtroppo, nonostante la disponibilità di numerosi farmaci chemioterapici attivi, da soli o in combinazione, **non esiste ancora uno standard terapeutico chiaramente identificabile** [4].

Alcuni nuovi regimi chemioterapici con farmaci di terza generazione hanno mostrato una buona attività, con percentuali di risposta elevata e miglioramento della sopravvivenza. 5-fluorouracile (5-FU) è da sempre il farmaco di riferimento nel trattamento di questa malattia, ed è parte integrante dei vari schemi chemioterapici maggiormente in uso. Le percentuali di risposta con 5-FU come singolo agente, somministrato sia in bolo che in infusione continua (ic), si attestano intorno al 20% [5].

Tabella I

Schemi di terapia utilizzati

ic = infusione continua;
CDDP = cisplatino;
5-FU = 5-fluorouracile

Autore	N° pz	Trattamento	Risposte (%)	OS (mesi)
Kettner et al, 2001 [6]	46	Docetaxel + CDDP	33	9
Ridwelski et al, 2001 [7]	39	Docetaxel + CDDP	37	10,4
Park et al, 2004 [8]	41	Docetaxel + CDDP (II linea)	17	5,8
Kim et al, 2005 [9]	37	Docetaxel + CDDP	32,4	235 giorni
Ajani et al, 2005 [10]	76	Docetaxel + CDDP	26	10,5
	79	Docetaxel + CDDP + 5-FU	43	9,6
Di Lauro et al, 2005 [11]	46	Docetaxel + CDDP + epirubicina	50	11,2
Park et al, 2005 [12]	47	Docetaxel + CDDP + 5-FU	40	9,7
Thuss-Patience et al, 2005 [13]	43	Docetaxel + 5-FU ic	40	9,5
	43	Epirubicina + CDDP + 5-FU	44,4	9,7
Murad et al, 2006 [14]	37	Docetaxel + epirubicina + 5-FU	35	10,7
Papakostas et al, 2006 [15]	39	Docetaxel + 5-FU + LV	26	9
Nguyen et al, 2006 [16]	50 (II linea)	Docetaxel + epirubicina	15,5	5
	36 (I linea)	Docetaxel + epirubicina	19,4	12
Jeung et al, 2006 [17]	66	Docetaxel + 5-FU + LV	34,2	9,7
Hee et al, 2003 [18]	35	Docetaxel + capecitabina	67	17,2
Kim et al, 2005 [19]	32	Docetaxel + capecitabina	43,8	8,4
Chun et al, 2005 [20]	55	Docetaxel + capecitabina	40,4	12
Hawkins et al, 2003 [21]	42	Docetaxel + irinotecan	37,5	9
	43	Docetaxel + 5-FU	33	9,4

Tabella II
Studi di fase II di regimi di combinazione comprendenti docetaxel nel carcinoma gastrico avanzato

pz = pazienti;

OS = sopravvivenza mediana;

CDDP = cisplatino;

5-FU = 5-fluorouracile;

ic = infusione continua;

LV = leucovorin

L'impiego di altri farmaci in monochemioterapia, come mitomicina, le antraciline (adriamicina, epirubicina), cisplatino o etoposide, ha prodotto risposte obiettive nel 16-30% dei casi. Altri farmaci, come i taxani (paclitaxel e docetaxel), irinotecan, UFT (per lo più usato in Giappone) sembrano offrire migliori risultati al prezzo di una maggiore tossicità.

La scelta del trattamento dotato di maggiore efficacia risulta cruciale nei pazienti che si presentano con malattia localmente avanzata non resecabile. Per questi casi **l'obiettivo del trattamento chemioterapico è portare alla resezione chirurgica quanti più pazienti possibile** in modo da ottenere un significativo miglioramento prognostico. **I pazienti con carcinoma gastrico avanzato inoperabile che divengono operabili grazie al trattamento chemioterapico presentano infatti una sopravvivenza sovrapponibile, a parità di stadio chirurgico, a quella dei pazienti operabili all'esordio.** Come conseguenza il tasso di risposta ottenibile col trattamento diventa cruciale molto più che nel setting metastatico dove altri elementi, quali la palliazione dei sintomi e l'incremento di sopravvivenza legati al trattamento acquisiscono grande rilievo.

Ruolo di docetaxel nel carcinoma gastrico avanzato

Come agente singolo, docetaxel è stato largamente studiato nel trattamento di pazienti

con carcinoma gastrico avanzato, sia in prima che in seconda linea, con tassi di risposta del 26-55% e sopravvivenza mediana tra 9 e 11 mesi, se usato in prima linea. Sulla base di tali incoraggianti risultati, sono stati condotti diversi studi di fase II, allo scopo di testare l'efficacia di docetaxel in combinazione con altri agenti chemioterapici.

Percentuali di sopravvivenza interessanti sono state raggiunte combinando docetaxel con cisplatino. Questi regimi risultano essere ben tollerati, avendo come principale tossicità la neutropenia non complicata. Il tasso di risposta in prima linea si aggira attorno al 33-55%, con sopravvivenza mediana di circa 9-10 mesi [6-12] (Tabella II).

Uno studio italiano in particolare si è proposto di valutare l'efficacia e la tollerabilità della combinazione di epirubicina, cisplatino e docetaxel in pazienti con carcinoma gastrico avanzato; 46 pazienti con carcinoma gastrico metastatico hanno ricevuto epirubicina (50 mg/m²) + docetaxel (60 mg/m²) al giorno 1 e cisplatino (60 mg/m²) al giorno 2, in cicli ogni 3 settimane [11]. Tutti i pazienti sono risultati valutabili per la risposta e per la tossicità: sono state osservate 2 risposte complete e 21 risposte parziali, con un tasso di risposta del 50%. Il tempo mediano alla progressione (TTP) è stato di 6 mesi e la sopravvivenza mediana (OS) di 11,2 mesi. Il tipo di tossicità più frequentemente rilevata è stata quella ematologica, con il 46% dei pazienti che ha presentato

una neutropenia di grado 3-4; inoltre in 4 pazienti sono stati rilevati cinque episodi di neutropenia febbrile. Altre tossicità di grado 3 sono state: mucosite (6,5%), vomito (8,7%) e diarrea (2%) [11].

Uno studio condotto da Murad e colleghi ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di un regime di combinazione contenente docetaxel, epirubicina e 5-FU (schema DEF) nel trattamento di 37 pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato o metastatico. Lo schema chemioterapico comprendeva 6 cicli di docetaxel (75 mg/m² giorno 1), 5-FU (500 mg/m² giorni 1-3) ed epirubicina (50 mg/m² giorno 1) in cicli ogni 3 settimane [14]. Dei 13 pazienti (35%) che hanno ottenuto una risposta obiettiva, il 3% ha avuto una risposta completa e il 32% una risposta parziale. Un vantaggio in termini di *clinical benefit* (valutazione basata su *performance status*, guadagno di peso e consumo di analgesici) è stato osservato nel 30% dei pazienti. Neutropenia febbrile è stata riportata in 8 pazienti, ma le tossicità di grado 3-4 più frequentemente osservate sono state di tipo non ematologico: alopecia, diarrea e vomito. Gli Autori hanno concluso che lo schema DEF fosse efficace nel trattamento di pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato, con un buon profilo di tossicità [14].

Papakostas e colleghi hanno valutato la tollerabilità di 6 cicli di un regime contenente docetaxel (75 mg/m² giorno 1), 5-FU (50 mg/m² giorni 1-3) e leucovorin (30 mg/m² giorni 1-3) (schema TFL) in cicli ogni 3 settimane, nel trattamento di prima linea in pazienti con carcinoma gastrico avanzato [15]. A un'analisi *intent-to-treat* è stato osservato un tasso di risposte obiettive del 26% (7% risposte complete e 19% parziali) in tutte le sedi metastatiche. Con un follow-up mediano di 55 mesi, si è osservata una OS di 9 mesi, una TTP di 5,9 mesi e una durata mediana di risposta di 10 mesi, al prezzo di un soddisfacente profilo di tossicità. La neutropenia è stato l'effetto collaterale più frequente (30% dei pazienti); le principali tossicità non ematologiche sono state alopecia (76%), diarrea (30%) e stomatite (30%). I risultati di questo studio di fase II sembrano suggerire che il TFL sia uno schema dotato di discreta efficacia in pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato, con un profilo di tossicità accettabile [15].

Un altro interessante studio di fase II è stato condotto da Nguyen e colleghi [16], che hanno valutato il regime EPITAX (epirubicina 60 mg/m² + docetaxel 75 mg/m², ogni

3 settimane) come trattamento di II linea (dopo 5-FU e cisplatino) in 50 pazienti con carcinoma gastrico avanzato. Lo stesso regime è stato successivamente valutato anche in 36 pazienti come trattamento di I linea. In II linea, il tasso di risposte obiettive è stato del 15,5% con TTP e OS rispettivamente di 2,4 e 5,0 mesi. Il trattamento è stato gravato da neutropenia nel 68% dei casi (febbrile nel 40% dei casi); l'utilizzo profilattico di fattori di crescita granulocitari ha ridotto l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 al 38,9%. In I linea le risposte obiettive sono state del 19,4%; successivamente 22 pazienti arruolati hanno ricevuto una II linea e 11 pazienti una III linea. Il TTP e l'OS sono state rispettivamente di 4,5 e 12 mesi. Il regime EPITAX ha dunque mostrato una discreta attività nel carcinoma gastrico avanzato, con risposte obiettive che suggeriscono l'assenza di resistenza crociata con la combinazione 5-FU/cisplatino [16].

Jeung e colleghi hanno studiato l'efficacia e la tollerabilità di una combinazione contenente docetaxel e 5-FU in infusione continua (ic) associato a leucovorin (FLT) in 66 pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato [17]. I pazienti ricevevano docetaxel (75 mg/m²) seguito da leucovorin (20 mg/m²) e 5-FU (1.000 mg/m² infusione continua giorni 1-3) in cicli ogni 3 settimane. Su 57 pazienti valutabili, il tasso di risposte obiettive è stato del 25,7% (34,2% in I linea e 14,2% in pazienti pretrattati). Il TTP e la OS sono stati rispettivamente 5,2 e 9,7 mesi. L'effetto collaterale di grado 3-4 più frequente è stato la neutropenia, che si è inoltre rivelata la principale causa di interruzione del trattamento. Altri tipi di tossicità, ematologica e non, sono stati rari. Il regime FLT ha dunque mostrato un profilo di efficacia comparabile a quello di altri regimi di seconda generazione e, in considerazione della bassa incidenza di tossicità non ematologica, potrebbe essere un'alternativa ai regimi contenenti cisplatino [17].

Risultati incoraggianti (RR 67%; OS 17,2 mesi) sono stati ottenuti da Hee e colleghi con la combinazione di capecitabina e docetaxel [18]. Tuttavia questo studio ha messo in luce una notevole discrepanza tra il TTP (4,8 mesi) e la OS (17,2 mesi). Le tossicità principali sono state la *hand-foot syndrome* e la leucopenia [18].

Un altro studio di fase II, sempre comprendente la combinazione docetaxel + capecitabina, ha valutato l'efficacia di tale regime in I linea [19]. 32 pazienti affetti da

carcinoma gastrico avanzato hanno ricevuto docetaxel (75 mg/m² giorno 1) e capecitabina (1.000 mg/m²/bid giorni 1-14) in cicli trisettimanali. Il tasso di risposte obiettive è stato del 43,8%, il TTP e la OS sono stati rispettivamente 5,07 e 8,4 mesi. La neutropenia di grado 3-4 è stata riscontrata nel 9,7% dei pazienti, la *hand-foot syndrome* di grado 2-3 nel 12,9% dei casi. Anche questo studio ha confermato che la combinazione docetaxel + capecitabina è ben tollerata ed efficace in pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato [19].

In un altro studio di fase II, Chun e colleghi hanno valutato il tasso di risposte e la tossicità di docetaxel + capecitabina (regime TX) in 55 pazienti con carcinoma gastrico metastatico. I pazienti hanno ricevuto docetaxel (36 mg/m² iv giorni 1 e 8) e capecitabina (1.000 mg/m²/bid giorni 1-14) in cicli trisettimanali fino a progressione, ottenendo un interessante 40,4% di risposte obiettive [20]. A un follow-up mediano di 15,9 mesi, il TTP e la OS sono risultati rispettivamente 4,5 e 12,0 mesi. La tossicità ematologica è stata moderata e la tossicità non ematologica di grado 3 più frequentemente osservata è stata la stomatite, risultata ben gestibile [20].

Basandosi su questi risultati, il regime TX può essere considerato come un'interessante opzione nel trattamento di I linea di pazienti con carcinoma gastrico avanzato.

Allo scopo di studiare l'effetto dell'aggiunta di docetaxel al regime di riferimento cisplatino + 5-FU (schema CF) sull'outcome dei pazienti con carcinoma gastrico avanzato, è stato disegnato uno studio di fase II/III randomizzato, multicentrico, open-label (studio V325) [22]. Nella fase II dello studio (condotta su 155 pazienti) si è esaminato quale delle due combinazioni contenenti docetaxel (DCF cioè docetaxel + cisplatino + 5-FU; oppure DC, cioè docetaxel + cisplatino) dovesse essere ulteriormente indagata nella fase III dello studio. Un comitato indipendente, basandosi sui dati rappresentati dal tasso di risposte e dalla tollerabilità, ha selezionato lo schema DCF come braccio sperimentale da confrontare con lo schema CF [10]. L'endpoint primario della fase III dello studio era il TTP, mentre la sopravvivenza globale (OS) era uno degli endpoint secondari. 445 pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato sono stati randomizzati a ricevere docetaxel (75 mg/m² giorno 1) + cisplatino (75 mg/m² giorno 1) + 5-FU (750 mg/m²/die giorni 1-5) ogni 3 settimane

(DCF = 221) o cisplatino (100 mg/m² giorno 1) + 5-FU (1.000 mg/m²/die giorni 1-5) ogni 4 settimane (CF = 224). Il TTP (5,6 vs 3,7 mesi; p = 0,0004): il tasso di risposta (37% vs 25%; p = 0,0106) e la sopravvivenza globale (9,2 vs 8,6 mesi; p = 0,0201) sono risultati significativamente superiori nel braccio DCF rispetto al CF. La sopravvivenza a 2 anni è stata del 18% con il DCF e del 9% con il CF. D'altra parte, tossicità di grado 3-4 sono state più frequenti nel gruppo di pazienti trattato con il regime DCF (69% vs 59%). Le maggiori tossicità di grado 3-4 sono state: neutropenia (82% vs 57%), stomatite (21% vs 27%) e diarrea (19% vs 8%). È importante sottolineare comunque che la qualità di vita era mantenuta per un periodo di tempo superiore con il regime DCF rispetto al CF. Gli Autori hanno concluso che l'aggiunta di docetaxel a cisplatino e a 5-FU migliorava significativamente il TTP, la sopravvivenza e il tasso di risposta in pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato, anche se a prezzo di una maggiore tossicità [22]. **Sulla base dei risultati dello studio V325 (o TAX325), la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo di docetaxel, in combinazione con cisplatino e 5-FU, nel trattamento in prima linea di pazienti affetti da carcinoma gastrico (o della giunzione esofago-gastrica) avanzato. Vale la pena ricordare che lo schema DCF è stato il primo trattamento a dimostrare un vantaggio sulla sopravvivenza dopo più di un decennio.**

È interessante notare che, in uno studio di fase II, Park e colleghi (Tabella 2) hanno impiegato, in uno schema settimanale, una dose minore di docetaxel (50 mg/m² invece di 75 mg/m²) in combinazione a 5-FU e cisplatino nel trattamento di prima linea di pazienti con carcinoma gastrico avanzato, osservando un profilo di tollerabilità migliore rispetto al classico schema trisettimanale [12].

All'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) del 2006, Tebbutt e colleghi hanno presentato uno studio di fase II in cui 79 pazienti erano randomizzati a ricevere docetaxel (30 mg/m² giorni 1 e 8), cisplatino (60 mg/m² giorno 1) e 5-FU (200 mg/m²/die ic) ogni 3 settimane o docetaxel (30 mg/m² giorni 1 e 8) e capecitabina (1.600 mg/m²/die giorni 1-14) ogni 3 settimane. Lo studio ha dimostrato che l'attività del docetaxel era mantenuta a prezzo di una tossicità minore [23].

Uno studio di fase II randomizzato che ha incluso 106 pazienti, ha confrontato l'utiliz-

Autore	N° pz	Trattamento	Risposte (%)	OS (mesi)	Setting
Al-Batran et al, 2008 [29]	54	FLOT	57,7	11,1	I linea metastatico
Richards et al, 2006 [30]	71	Docetaxel (60 mg/m ²) + oxaliplatino (130 mg/m ²) q 21	38	9,2	I linea metastatico
Barone et al, 2006 [31]	20	Docetaxel (75 mg/m ²) + oxaliplatino (80 mg/m ²) q 21	15	6,0	II linea metastatico
Dima et al, 2006 [32]	16	Docetaxel (50 mg/m ²) + FOLFOX6 q 21	44	-	I linea localmente avanzato o metastatico

zo di docetaxel settimanale (30 mg/m²) in associazione a cisplatino e a 5-FU (wTCF) con il classico DCF. Le risposte obiettive ottenute dal braccio sperimentale sono state del 49%, a prezzo di una tossicità ematologica e non significativamente inferiore rispetto al DCF classico [24].

Roth e colleghi hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio di fase II randomizzato che ha confrontato il regime ECF con la combinazione docetaxel e cisplatino con o senza l'associazione di 5-FU infusione (ECF *vs* TC *vs* TCF) [25]. Il tasso di risposta ottenuto dal TCF (37%) era maggiore rispetto al TC (18%) o all'ECF (25%), anche se le sopravvivenze mediane erano sovrapponibili. Questo fatto solleva perplessità sulla scelta del braccio di controllo nello studio V325 [25].

Uno studio di fase III ha confrontato la combinazione docetaxel + carboplatino + 5-FU (DCbF) con il regime ECF e ha confermato il valore di docetaxel nel carcinoma gastrico avanzato [26]. 64 pazienti sono stati randomizzati a ricevere lo schema DCbF (docetaxel 75 mg/m² giorno 1; carboplatino AUC 6 giorno 2 e 5-FU 1.200 mg/m²/die per 3 giorni, ogni 3 settimane) o il regime ECF. Tutti i pazienti hanno ricevuto il supporto di fattori di crescita granulocitari a ogni ciclo di trattamento. Il regime DCbF è risultato significativamente più attivo, con un maggior tasso di risposte (67% *vs* 47%), miglior sopravvivenza mediana (12,4 *vs* 8,7 mesi) e a 2 anni (20% *vs* 14%) rispetto all'ECF. Purtroppo, il basso numero di pazienti arruolati non permette di trarre conclusioni definitive sullo studio [26].

Una nuova strategia in corso di studio prevede l'utilizzo di combinazioni contenenti oxaliplatino e docetaxel. Il razionale di tale combinazione risiede nel distinto (e complementare) meccanismo d'azione dei 2 farmaci, nell'assenza di resistenza crociata e nel differente profilo di tossicità; inoltre in recenti studi oxaliplatino ha dimostrato un

profilo di attività sovrapponibile a quella di cisplatino [27,28].

Sono stati sinora condotti diversi studi di fase II, che hanno fornito risultati incoraggianti: la Tabella III riassume i principali. Vale la pena sottolineare la recente esperienza di Al-Batran e colleghi che con lo schema FLOT (5-FU, LV, oxaliplatino e docetaxel) hanno ottenuto un interessante tasso di risposta di oltre il 57% con una sopravvivenza libera da progressione e globale rispettivamente di 5,2 e 11,1 mesi [29]. Il trattamento è stato ben tollerato, con una neutropenia di grado 3-4 nel 48% dei pazienti, che era febbrile solo nel 3,8% dei casi, con un profilo di tollerabilità nettamente superiore al regime DCF anche per ciò che riguarda le tossicità non ematologiche. È importante sottolineare inoltre che la percentuale di neuropatia sensoriale è stata relativamente bassa (9,3% dei pazienti) indicando che l'aggiunta di docetaxel non aumentava la tossicità neurologica dose-limitante di oxaliplatino. Inoltre il regime FLOT contiene le stesse dosi cumulative di docetaxel contenute nello schema DCF (50 mg/m² q 14 *vs* 75 mg/m² q 21 rispettivamente).

Sulla base di tali incoraggianti risultati è in corso uno studio di fase III che confronta il FLOT con il regime FLO in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato o metastatico.

È inoltre in corso un ulteriore studio di fase II (GATE) che analizza 3 diverse combinazioni chemioterapiche come trattamento di I linea in 270 pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato. I regimi testati comprendono l'utilizzo della combinazione oxaliplatino-docetaxel a dosi progressivamente minori. L'endpoint primario dello studio è il tempo a progressione.

La combinazione oxaliplatino-docetaxel è inoltre utilizzata in uno studio dell'EORTC (ancora in corso di pianificazione) nel set neoadiuvante in pazienti affetti da carcinoma gastrico localmente avanzato: lo studio si

Tabella III

Studi di fase II sull'utilizzo di combinazioni contenenti oxaliplatino e docetaxel in pazienti affetti da carcinoma gastrico in fase avanzata

FOLFOX6 = oxaliplatino 85 mg/m², 5-FU 400 mg/m² bolo + 3.000 mg/m² ic 48 ore, leucovorin 400 mg/m² giorni 1 e 14 ogni 21 giorni

FLOT = oxaliplatino (85 mg/m²) + LV (200 mg/m²) + 5-FU (2.600 mg/m² ic 24 ore) + docetaxel (50 mg/m²) q 14

Autore	N° pz	Trattamento	OS (mesi)	Risposte obiettive (%)
Enzinger et al, 2006 [33]	20	Bevacizumab + docetaxel	In fase di studio	27

Tabella IV

Uno studio di fase II sull'utilizzo di farmaci biologici in pazienti affetti da carcinoma gastrico in fase avanzata

propone di indagare l'effetto della combinazione docetaxel + oxaliplatino + 5-FU + LV seguita da oxaliplatino + 5-FU + radioterapia e successiva chirurgia.

Docetaxel e altri agenti biologici

Sia l'EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) che il VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) risultano iperespressi nel carcinoma gastrico e possono dunque rappresentare potenziali target per trattamenti biologici. Purtroppo attualmente esistono soltanto dati preliminari sull'impiego dei farmaci biologici clinicamente già in uso: trastuzumab, cetuximab, bevacizumab, gefitinib, erlotinib e imatinib.

Solo uno studio di fase II sta valutando il ruolo di bevacizumab in combinazione con docetaxel (Tabella IV) [33].

CONCLUSIONI

La chemioterapia in pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato è largamente utilizzata, allo scopo di ottenere risposte obiettive, miglioramento dei sintomi e della qualità di vita e prolungare la sopravvivenza [34].

Sulla base dei buoni risultati ottenuti in termini di tassi di risposta, le combinazioni contenenti cisplatino e 5-FU sono state considerate come standard nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato [35].

Le combinazioni contenenti docetaxel hanno mostrato di possedere un buon profilo di attività e di tollerabilità; particolar-

mente interessante per la sua efficacia è il regime DCF (docetaxel, cisplatino e 5-FU) che sta iniziando a essere ritenuto un nuovo standard terapeutico nel trattamento dei pazienti con carcinoma gastrico avanzato, avendo mostrato che **l'aggiunta di docetaxel a cisplatino e a 5-FU determina un vantaggio in termini di qualità di vita, risposte obiettive, tempo alla progressione e sopravvivenza globale rispetto al solo cisplatino + 5-FU** [22,36,37].

Questi vantaggi tuttavia sono stati ottenuti **al prezzo di una maggiore tossicità**, con il verificarsi di neutropenia di grado 3-4 nell'82% dei pazienti (29% dei casi con neutropenia febbrile). Il regime DCF dunque dovrebbe essere riservato a pazienti in buone condizioni generali e a quelli in cui è importante ottenere la palliazione dei sintomi e una buona risposta obiettiva.

Visto l'interessante tasso di risposta ottenuto, il regime DCF dovrebbe avere il suo impiego preferenziale in pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato, allo scopo di migliorare la possibilità di resezione radicale.

È importante sottolineare comunque che la somministrazione settimanale o bisettimanale di docetaxel o la sua combinazione con farmaci di nuova generazione (come oxaliplatino) mantiene una buona attività al costo di una tossicità significativamente inferiore rispetto alla formulazione trisettimanale.

Il caso clinico descritto, pur nella sua peculiarità, dimostra come nella pratica clinica l'uso di un trattamento potenzialmente aggressivo, come il DCF, possa essere modulato nel suo profilo di tossicità variando la modalità di somministrazione, rendendo lo schema più tollerabile rispetto al DCF "classico". Questo mantenendo ovviamente l'efficacia, che è l'obiettivo di ogni trattamento e in particolare nella malattia localmente avanzata non operabile.

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
2. Nitti D, Marchet A, Olivieri M, Ambrosi A, Mencarelli R, Farinati F et al. Lymphadenectomy in patients with gastric cancer a critical review. *Suppl Tumori* 2003; 2: S35-S38
3. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roinot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer* 2002; 94: 2862-6

4. Wohrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1585-95
5. Fenoglio-Preiser C, Carneiro F, Correa P. Gastric carcinoma. In Hamilton S, Aaltonin L (a cura di). Pathology and genetics. Tumors of the digestive system. Vol. 1. Lyon: Lyon Press, 2000; pp. 37-52
6. Kettner E, Ridwelski K, Keilholz U, Gallkowski U, Gebauer T, Kröning H et al. Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy for advanced gastric cancer: results of two phase II studies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 657a
7. Ridwelski K, Gebauer T, Fahlke J, Kröning H, Kettner E, Meyer F et al. Combination chemotherapy with docetaxel and cisplatin for locally advanced and metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 47-51
8. Park SH, Kang WK, Lee HR, Park J, Lee KE, Lee SH et al. Docetaxel plus cisplatin as second-line therapy in metastatic or recurrent advanced gastric cancer progressing on 5-fluorouracil-based regimen. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 477-80
9. Kim H, Park JH, Bang SJ, Kim DH, Cho HR, Kim GY et al. A phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with gastric cancer recurring after or progressing during 5-FU/platinum treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 727-32
10. Ajani JA, Fodor MB, Tjulandin SA, Moiseyenko VM, Chao Y, Cabral Filho S et al. Phase II multi-institutional randomized trial of docetaxel plus cisplatin with or without fluorouracil in patients with untreated, advanced gastric, or gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5660-7
11. Di Lauro L, Belli F, Arena MG, Carpano S, Paoletti G, Giannarelli D et al. Epirubicin, cisplatin and docetaxel combination therapy for metastatic gastric cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1498-502
12. Park SR, Chun JH, Kim YW, Lee JH, Choi IJ, Kim CG et al. Phase II study of low-dose docetaxel/fluorouracil/cisplatin in metastatic gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 433-8
13. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Repp M, Kingreen D, Hennesser D, Micheel S et al. Docetaxel and continuous-infusion fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil for advanced gastric adenocarcinoma: a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 494-501
14. Murad AM, Skare NG, Vinholes J, Lago S, Pecego R; Brazilian Gastric Cancer Study Group, Belo Horizonte, MG, Brazil. Phase II multicenter trial of docetaxel, epirubicin, and 5-fluorouracil (DEF) in the treatment of advanced gastric cancer: a novel, safe, and active regimen. *Gastric Cancer* 2006; 9: 99-105
15. Papakostas P, Tsavdaridis D, Kosmidis P, Kalofonos HP, Sakantamis A, Janinis D et al. Combination docetaxel (Taxotere), fluorouracil, and leucovorin (TFL), as first-line chemotherapy in advanced gastric cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Gastric Cancer* 2006; 9: 26-31
16. Nguyen S, Rebeschung C, Van Ongeval J, Flesch M, Bennamoun M, André T et al. Epirubicin-docetaxel in advanced gastric cancer: two phase II studies as second and first line treatment. *Bull Cancer* 2006; 93: E1-E6
17. Jeung HC, Rha SY, Kim YT, Noh SH, Roh JK, Chung HC. A phase II study of infusional 5-fluorouracil and low-dose leucovorin with docetaxel for advanced gastric cancer. *Oncology* 2006; 70: 63-70
18. Hee PY, Choi S-J, Ryou BY, Kim HT; Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea. A prospective phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 307
19. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Sung WJ, Park JY et al. Phase II study of docetaxel and capecitabine in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Oncology* 2005; 68: 190-5
20. Chun JH, Kim HK, Lee JS, Choi JY, Hwangbo B, Lee HG et al. Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 188-94
21. Hawkins R, Cunningham D, Soerbye H, Adenis A, Canon J-L, Lopez-Vivanco G et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus irinotecan versus docetaxel plus 5-fluorouracil (5FU) in patients with untreated advanced gastric adenocarcinoma (AGAC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 257
22. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C et al; V325 Study Group. 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: 4991-7
23. Tebbutt N, GebSKI V, Strickland A, Gibbs D, Walpole E, Ganju V et al. Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel in combination with cisplatin and 5FU or capecitabine in

- metastatic oesophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I; 24: abstr 4067
24. Tebbutt N, Sourjina T, Strickland A, Van Hazel G, Ganju V, Gibbs D et al. AT'TAX: Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel-based chemotherapy combinations in advanced esophago-gastric cancer, final results of an AGITG trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4528a
 25. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3217-23
 26. Elsaid A, Elkerm Y. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel, carboplatin, and 5FU versus epirubicin, cisplatin and 5FU for locally advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 311s
 27. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R 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: 1435-42
 28. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46
 29. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2008; 19: 1882-7
 30. Richards DA, Wilfong L, Reznick D, McCollum D, Boehm KA, Zhan F et al. Phase II multicenter trial of docetaxel+oxaliplatin in stage IV gastroesophageal and/or stomach cancer. *Proc ASCO* 2006; 24: 18S
 31. Barone C, Basso M, Quirino M, Cassano A, Astone A, Trigila N et al. Docetaxel and oxaliplatin combination as second line treatment in patients with advanced gastric cancer. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium* 2005: abstr 27
 32. Dima G, Lucia M, Caputo A, De Simone R, Olivito V, Talarico R et al. Phase II study of docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *Ann Oncol* 2005; 15: abstr E27
 33. Enzinger PC, Fidias P, Meyerhardt J, Stuart K, Fuchs C, Huberman M et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel in metastatic esophageal and gastric cancer. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2006: abstr 68
 34. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163-8
 35. Foukakis T, Lundell L, Gubanski M, Lind PA. Advances in the treatment of patients with gastric adenocarcinoma. *Acta Oncol* 2007; 46: 277-285
 36. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C et al. Quality of life with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil from a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3210-6
 37. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C et al. Clinical benefit with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial for advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3205-9