

# GASTROINTESTINAL NEWS

Newsletter di aggiornamento sui tumori gastrointestinali

Comitato Scientifico: Corrado Boni, Stefano Cascinu, Francesco Cognetti, Pierfranco Conte, Francesco Di Costanzo, Roberto Labianca  
Editore Intermedia: Direttore Responsabile Mauro Boldrini

*GASTROINTESTINAL NEWS nel 2007 si presenta rinnovato sia nella veste che nel contenuto. Nato per iniziativa del comitato scientifico e coordinato da Intermedia, mantiene la pubblicazione quindicinale e continua ad occuparsi di cancro gastrointestinale. Le news non verranno più tradotte in italiano, ma pubblicate in lingua inglese e, una volta al mese, verrà proposto un commento su un particolare articolo, preparato da un componente del comitato scientifico.*

Il secondo numero dedicato al commento su un lavoro pubblicato è a cura del **Professor Corrado Boni, Direttore dell'Unità Operativa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia**

## COMMENTO del Prof Boni all'articolo:

**“Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer”** di H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus, K. Gellert, Langrehr J, *et al.*

**Journal of the American Medical Association 2007; Volume 297, Issue 3: Pages 267-277 (abstract).**

Lo studio randomizzato di fase III di Oettle *et al* (CONKO-001) ha valutato l'efficacia di una terapia adiuvante con Gemcitabina, somministrata alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> ai giorni 1, 8, 15 q 28 per un totale di 6 cicli, in pazienti operati radicalmente per carcinoma pancreatico. (continua)

## APPUNTAMENTI

**SECONDO CORSO NAZIONALE per il TEAM ONCOLOGICO di APPROFONDIMENTO sugli STRUMENTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI** (leggi)

**9TH WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER** (leggi)

Per contattare la redazione scrivi a: [newsletters@intermedianews.it](mailto:newsletters@intermedianews.it)

Per i numeri arretrati di Gastrointestinal News consulta il sito web: [www.medinews.it](http://www.medinews.it)

**Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer  
A Randomized Controlled Trial**

Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, et al.

Department of Medical Oncology and Hematology, Charite School of Medicine, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany.

***Journal of the American Medical Association* 2007; Volume 297, Issue 3, January 17: Pages 267-277**

*Context* The role of adjuvant therapy in resectable pancreatic cancer is still uncertain, and no recommended standard exists.

*Objective* To test the hypothesis that adjuvant chemotherapy with gemcitabine administered after complete resection of pancreatic cancer improves disease-free survival by 6 months or more.

*Design, Setting, and Patients* Open, multicenter, randomized controlled phase 3 trial with stratification for resection, tumor, and node status. Conducted from July 1998 to December 2004 in the outpatient setting at 88 academic and community-based oncology centers in Germany and Austria. A total of 368 patients with gross complete (R0 or R1) resection of pancreatic cancer and no prior radiation or chemotherapy were enrolled into 2 groups.

*Intervention* Patients received adjuvant chemotherapy with 6 cycles of gemcitabine on days 1, 8, and 15 every 4 weeks (n = 179), or observation ([control] n = 175).

*Main Outcome Measures* Primary end point was disease-free survival, and secondary end points were overall survival, toxicity, and quality of life. Survival analysis was based on all eligible patients (intention-to-treat).

*Results* More than 80% of patients had R0 resection. The median number of chemotherapy cycles in the gemcitabine group was 6 (range, 0-6). Grade 3 or 4 toxicities rarely occurred with no difference in quality of life (by Spitzer index) between groups. During median follow-up of 53 months, 133 patients (74%) in the gemcitabine group and 161 patients (92%) in the control group developed recurrent disease. Median disease-free survival was 13.4 months in the gemcitabine group (95% confidence interval, 11.4-15.3) and 6.9 months in the control group (95% confidence interval, 6.1-7.8;  $P < .001$ , log-rank). Estimated disease-free survival at 3 and 5 years was 23.5% and 16.5% in the gemcitabine group, and 7.5% and 5.5% in the control group, respectively. Subgroup analyses showed that the effect of gemcitabine on disease-free survival was significant in patients with either R0 or R1 resection. There was no difference in overall survival between the gemcitabine group (median, 22.1 months; 95% confidence interval, 18.4-25.8; estimated survival, 34% at 3 years and 22.5% at 5 years) and the control group (median, 20.2 months; 95% confidence interval, 17-23.4; estimated survival, 20.5% at 3 years and 11.5% at 5 years;  $P = .06$ , log-rank).

*Conclusions* Postoperative gemcitabine significantly delayed the development of recurrent disease after complete resection of pancreatic cancer compared with observation alone. These results support the use of gemcitabine as adjuvant chemotherapy in resectable carcinoma of the pancreas.

Commento all'articolo:

**“Adjuvant Chemotherapy With Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer” di H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus, K. Gellert, Langrehr J, *et al.* Journal of the American Medical Association 2007; Volume 297, Issue 3: Pages 267-277**

Lo studio randomizzato di fase III di Oettle *et al* (CONKO-001) ha valutato l'efficacia di una terapia adiuvante con Gemcitabina, somministrata alla dose di 1000 mg/m<sup>2</sup> ai giorni 1, 8, 15 q 28 per un totale di 6 cicli, in pazienti operati radicalmente per carcinoma pancreatico.

Da luglio '98 a dicembre '04, 368 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Gemcitabina o nessun trattamento. La stratificazione dei pazienti è avvenuta secondo lo stato del tumore primitivo (T1-T2 vs T3-T4), linfonodale (N- vs N+) e dei margini chirurgici (R0 vs R1). L'end-point primario dello studio era rappresentato dalla Disease-Free-Survival (verificare l'ipotesi che la terapia adiuvante con Gemcitabina migliorasse la DFS di più di 6 mesi rispetto al braccio di controllo); end point secondari erano Overall Survival (OS), tossicità e qualità di vita.

La maggior parte dei pazienti arruolati aveva malattia T3 N1 prima dell'intervento chirurgico, e più dell'80% delle resezioni sono state R0.

Il 62% dei pazienti ha ricevuto la totalità del trattamento previsto dal protocollo (l'87% almeno un ciclo completo) e la terapia è stata in generale ben tollerata, con tossicità di grado 3 e 4 verificatesi raramente.

(continua)

Dopo un follow-up mediano di 53 mesi (range: 9-96), si è verificata recidiva nel 74,3% dei pazienti trattati con Gemcitabina, rispetto al 92% nel gruppo di controllo, con una DFS, rispettivamente, di 13.4 e 6.9 mesi ( $p < 0.01$ ).

Al momento in cui i dati sono stati analizzati, si osservava un trend, al limite della significatività, di miglioramento in OS in favore del trattamento con Gemcitabina (mOS: 22.1 vs 20.2 mesi,  $p = 0.06$ ) (tabella 1).

La scelta di utilizzare Gemcitabina nel braccio di trattamento è derivata dal fatto che questo era (e lo è ancora) considerato il farmaco di riferimento nel tumore localmente avanzato e metastatico<sup>1</sup>. Si era deciso di effettuare solo l'osservazione nel braccio di controllo in quanto nessuna chemioterapia o chemioradioterapia adiuvante, all'epoca dello studio, aveva mostrato risultati convincenti in studi clinici randomizzati.

La bassa percentuale di sopravvivenza riscontrata nel tumore pancreatico anche dopo intervento chirurgico radicale, dimostra che questa è una malattia sistemica già in stadio precoce e depone a favore della necessità di una terapia adiuvante.

Non esiste però ancora oggi, e a maggior ragione non esisteva nel 1998, quando è stato iniziato questo studio, uno standard soddisfacente<sup>2-5</sup>.

Dopo i primi due anni, la differenza di OS fra i due bracci tende ad aumentare ulteriormente (tabella 1). Secondo gli Autori questo fatto può essere spiegato considerando che quasi tutti i pazienti randomizzati nel gruppo di controllo sono stati trattati con Gemcitabina al verificarsi della recidiva, e hanno ricevuto, in genere, più linee di trattamento.

Il performance status medio secondo Karnofsky è passato dall'80% basale al 90% dopo 6 mesi in entrambi i gruppi, e si è osservato un discreto aumento di peso nei pazienti nel corso del trattamento, rispetto ad un discreto calo, durante lo stesso periodo, nel gruppo di controllo (differenza risultata significativa tra il quarto ed il sesto mese, con una  $p < 0.01$ ). La qualità di vita, valutata con il punteggio di Spitzer, è migliorata in modo simile in entrambi i gruppi.

(continua)

Lo studio, di grandi dimensioni e randomizzato, ha raggiunto l'obiettivo primario. È possibile che il trend registrato attualmente per l'OS possa diventare una differenza significativa con un follow-up più lungo. Il beneficio in DFS apportato dalla terapia adiuvante con Gemcitabina è stato consistente in tutti i sottogruppi di pazienti, e particolarmente impressionante in quelli a prognosi peggiore (R1, N+, T3-T4) (tabella 2).

Dopo i risultati di questo studio, la Gemcitabina potrebbe diventare il trattamento di riferimento anche in fase adiuvante, anche alla luce del recente studio RTOG 9704. Questo studio ha confrontato 2 bracci di chemioterapia adiuvante con 5-FU o Gemcitabina, intramezzata da 5FU + radioterapia, e i risultati preliminari sono stati presentati all'ASCO 2006<sup>6</sup> (tabella 3).

Nel sottogruppo di pazienti con tumore della testa del pancreas, la Gemcitabina ha migliorato significativamente l'OS (tabella 4).

L'OS osservata a 3 anni con 5-FU (21%) è identica a quella osservata nel braccio di controllo dello studio CONKO-001.

I risultati del CONKO-001 indicano che il trattamento adiuvante con Gemcitabina, utilizzata con questa dose e schedula di somministrazione, presenta scarsa tossicità, non compromette la qualità di vita ed offre buone possibilità di migliorare la DFS in pazienti andati incontro a resezione R0 e R1 per ca. pancreatico.

Attualmente è in corso un altro importante studio in fase adiuvante, l'ESPAC-3, che confronta Gemcitabina vs 5-FU .

**Il Professor Corrado Boni** è Direttore dell'Unità Operativa di Oncologia Medica dell'Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia

**TOP**

Tabella 1

**A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with GEM vs observation in pts with resected pancreatic cancer**

**CONKO-01 Study: Gem vs Obs 368 pts**

	Gem	Obs	p
DFS :	13.4	6.9	< 0.001
OS :	22.1	20.2	0.06
1Yr S :	58%	31%	
2Yr S :	30%	14%	
3Yr S :	23%	7%	
5Yr S :	16%	5%	

*Oettle, JAMA 2007*

(ritorna al testo)

Tabella 2

**A randomised, prospective, multicenter, phase III trial of adjuvant chemotherapy with GEM vs observation in pts with resected pancreatic cancer**

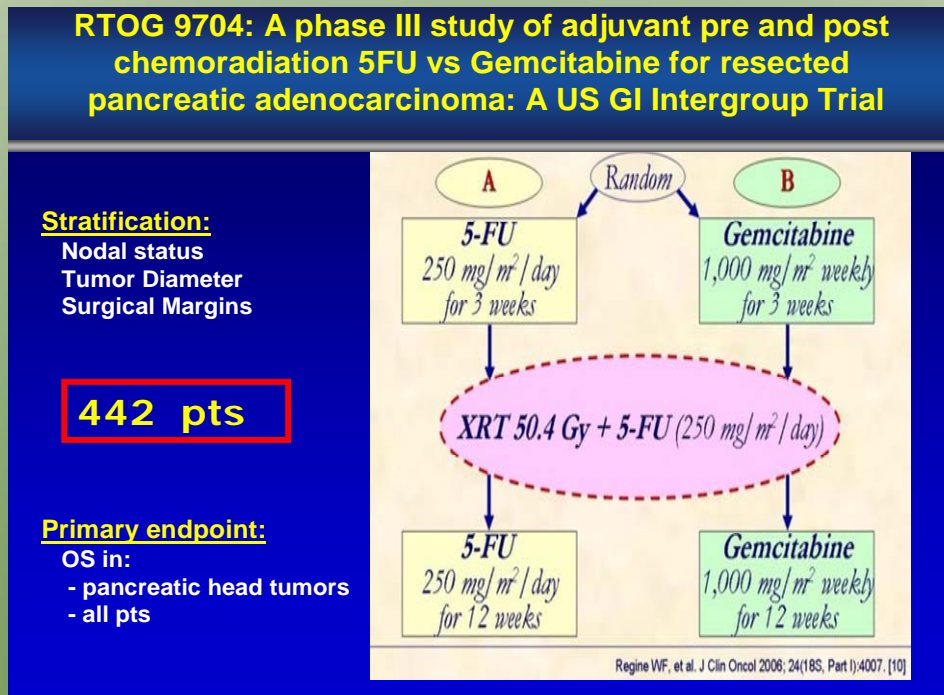
**CONKO-01 Study: Gem vs obs 368 pts**

	DFS			OS		
	CT	O	p	CT	O	p
N- :	25	10	.003	34	28	.06
N+ :	12	6	<.001	18	18	.44
Ro :	13	7	<.001	22	21	.18
R1 :	16	5	<.001	22	14	.07

*Oettle, JAMA 2007*

(ritorna al testo)

Tabella 3



(ritorna al testo)

Tabella 4

## RTOG 9704: Survival

<i>Pancreatic head Ca (n=381)</i>			
<i>Regimen</i>	<i>Arm A</i>	<i>Arm B</i>	
	<i>(n=187)</i>	<i>(n=194)</i>	
<i>Median survival (months)</i>	<b>20.6</b>	<b>36.9</b>	<i>P=0.047</i> <i>HR=0.79</i> <i>(95% CI=0.63-0.99)</i>
<i>3-year survival</i>	21%	32%	

*When analysis was inclusive of patients with body/tail tumors (n=442) no significant difference in survival was found (P=0.20).*

Regine WF, et al. J Clin Oncol 2006; 24(18S, Part I):4007. [10]

(ritorna al testo)

**Riferimenti bibliografici e articoli consigliati per approfondimento**

1. **Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, et al.** Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2403-2413.
2. **Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.** European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemioradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1200-1210
3. **Pisters PW, Wolff RA, Crane CH, et al.** Combined-modality treatment for operable pancreatic adenocarcinoma. *Oncology* 2005; 19 (3): 393-404, 409.
4. **Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C et al.** Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *British Journal of Cancer.* 2005; 92: 1372-1381.
5. **Chua YJ, Cunningham D** Adjuvant Treatment for Resectable Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 4532-4537.
6. **Regine WF, Winter KW, Abrams R, et al.** RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. Gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma [oral presentation]. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (June 20 suppl 18S): 4007.

(ritorna al testo del commento)



**SECONDO CORSO NAZIONALE per il TEAM ONCOLOGICO di APPROFONDIMENTO  
sugli STRUMENTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI**

Roma – Hotel Villa Torlonia

I modulo – 26/27/28 aprile 2007

II modulo – 24/25/26 maggio 2007

Segreteria Organizzativa: Gamma Congressi

Tel. 06.36300769

E-mail: [info@gammacongressi.it](mailto:info@gammacongressi.it)

Per scaricare il programma consulta il sito web: [www.medinews.it](http://www.medinews.it)

**TOP**

**9TH WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER**

Barcelona 27 - 30 June 2007, Spain

The 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer is organized in partnership with ESMO

*Congress Chairs:*

Mario Dicato, MD Luxembourg Medical Center, Luxembourg, Luxembourg

Eric Van Cutsem, MD, PhD University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

*Per registrazione e aggiornamenti visita il sito web:* [www.worldgicancer.com](http://www.worldgicancer.com)

*Per prenotazione alberghiera e altre informazioni:*

Viajes Iberia Congresos

Tel.: +34 93 510 10 05

Fax: +34 93 510 10 09

Email: [congresos.barcelona@viajesiberia.com](mailto:congresos.barcelona@viajesiberia.com)

**TOP**