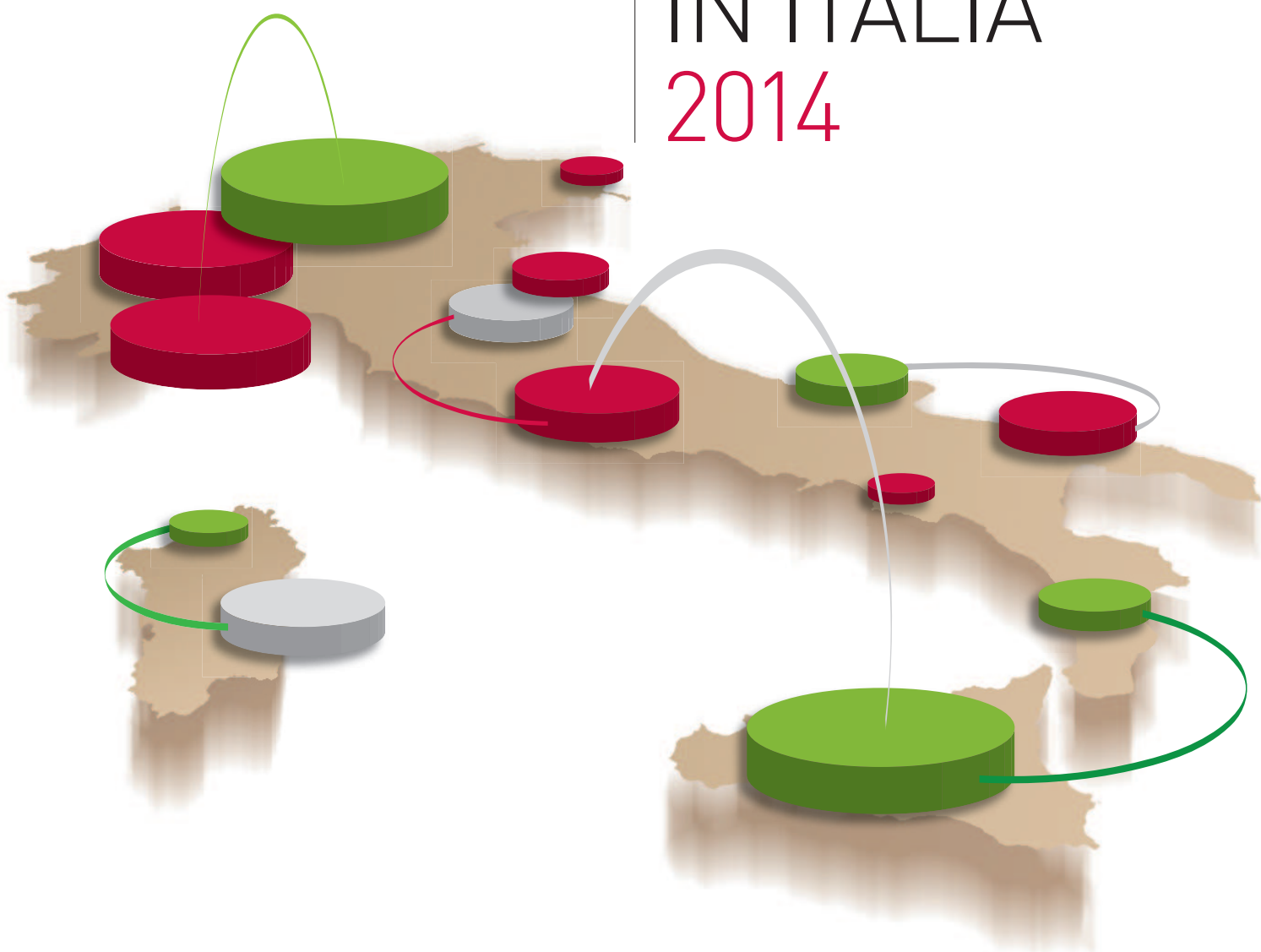


I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2014



Stomaco

Fattori di rischio

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico. Concorrono, spesso con effetti interattivi, l'abitudine al fumo, la storia familiare e le abitudini alimentari: il basso consumo di verdura e frutta e l'alto consumo di carni rosse, di cibi conservati con sale, nitrati e affumicatura sono associati ad un aumento del rischio². La gastrite cronica indotta da HP o da altre cause (compreso il reflusso biliare) induce condizioni di "stress ossidativo" con produzione di ossidi di azoto e calo della concentrazione dei fattori antiossidanti. In presenza di gastrite è inoltre innalzata l'attività proliferativa ghiandolare, che costituisce una condizione di rischio per lo sviluppo di displasia, fortemente stimolata anche dal rilascio di ioni ammonio attraverso la potente azione ureasica di HP.

La netta maggioranza dei carcinomi gastrici è costituita da forme sporadiche: solo l'1-3% dei casi è ascrivibile a forme di predisposizione ereditaria³. Queste includono la poliposi adenomatosa familiare (FAP), la sindrome di Lynch, la sindrome di Li-Fraumeni ed alcune forme della sindrome di Peutz Jeghers. Più recentemente è stata definita una forma di cancro gastrico ereditario diffuso (HDGC) caratterizzata dalla presenza di carcinoma di tipo istologico "diffuso" in consanguinei di I e II grado e dall'associazione, nelle donne, con il carcinoma mammario di tipo lobulare⁴.

Incidenza

Circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2014, attualmente al quinto posto in ordine di incidenza tra gli uomini e al sesto tra le donne (5% di tutti i tumori nei maschi, 3% nelle femmine)^{Tabella 4}. Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all'incidenza in età avanzata (oltre i 70 anni)^{Tabella 11}. Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi^{Tabella 16}: -3,1 e -3,3% all'anno nell'ultimo periodo esaminato rispettivamente tra uomini e donne^{Figure 10a-b}. La presenza in Italia di un'area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condizionano le differenze territoriali osservate. Rispetto ad un'incidenza annuale al Nord di 23,5 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 11,6 nelle femmine, il Centro presenta un aumento dello 0,5% negli uomini e del 13% nelle donne, mentre il Sud fa registrare una riduzione del 32% in entrambi i sessi^{Tabella 17-18}.

Mortalità

Nel 2011 sono state osservate 9.957 morti per questa neoplasia (ISTAT) (delle quali il 58% nei maschi). Con il 7% tra i decessi per tumore nei maschi ed il 6% nelle femmine il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi^{Tabella 6}, con una presenza più incisiva nell'età medio-avanzata^{Tabella 7}. Negli ultimi anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-3,5%/anno nei maschi, -3,3% nelle femmine) analogamente a quanto avviene per l'inciden-

za^{Tabella 16, Figure 10a-b}. A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord^{Tabella 19}, mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (-32% nei maschi, -26% nelle femmine rispetto al Nord)^{Tabella 20}.

Sopravvivenza

Nel periodo 2005-2007 la sopravvivenza per carcinoma gastrico si conferma bassa (34% a 5 anni nei maschi, 36% nelle femmine) e in modesto aumento rispetto ai periodi precedenti^{Tabella 13a-b}. Analogamente a quanto accade anche in altre neoplasie aggressive, il rischio di esito infausto si concentra nel breve termine rispetto alla diagnosi. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni si modifica dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 57% e 86% tra gli uomini e 58% e 89% tra le donne^{Tabella 14}. Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza^{Tabella 21}.

Prevalenza

Poco più di 69.000 persone, equamente distribuite tra maschi e femmine (55 vs 45%) vivono in Italia con una diagnosi di carcinoma gastrico^{Figura 6}, il 3,1% di tutti i soggetti con tumore. Il 20% di questa coorte si trova a meno di due anni dalla diagnosi, il 39% entro i 5 e il 40% oltre i 10 anni. Si tratta per lo più anche per questo tumore di pazienti oltre i 75 anni di età, in cui si osservano 680 persone ogni 100.000 residenti (il doppio rispetto ai 60-74enni, quasi 9 volte rispetto ai 45-59enni). Le differenze tra aree geografiche sono anche in questo caso sensibili e determinate *in primis* dalle differenze di incidenza tra il Centro-Nord (123 persone ogni 100.000 nel Nord-Ovest, 155 al Nord-Est, 189 al Centro) ed il Sud, con una proporzione di "sole" 63 persone/100.000, conseguenza principalmente di una minore incidenza della malattia. A livello nazionale tra i primi anni '90 e il 2006 si è osservata una modesta diminuzione della prevalenza (4% vs 3%)^{Tabella 15}.

Diagnosi precoce

Nei paesi occidentali, diversamente da quanto avviene in Giappone, lo screening del carcinoma gastrico non è proponibile sia per la relativa bassa incidenza della neoplasia, sia perché non esistono studi randomizzati in questi paesi finalizzati a valutarne l'efficacia. Purtroppo i sintomi vaghi e aspecifici degli stadi iniziali rendono difficile una diagnosi precoce. Il controllo dell'infezione da HP e più corrette abitudini alimentari potrebbero contribuire a ridurre ulteriormente l'incidenza di questa neoplasia.

Terapia

Il carcinoma dello stomaco è ancora oggi più frequentemente diagnosticato in stadio localmente avanzato/metastatico. Un'adeguata chirurgia e soprattutto un'adeguata linfadenectomia impatta fortemente sulla sopravvivenza globale⁵. La chirurgia con linfadenectomia D2 determina una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata rispetto alla D1 anche nei risultati a lungo termine del Dutch trial condotto su popolazione occidentale,

e rappresenta oggi lo standard chirurgico⁶. La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia “curativa” rispetto alla sola chirurgia non ha dimostrato un vantaggio significativo nel migliorare la sopravvivenza globale negli studi clinici di fase III; un miglioramento assoluto del 4-6% è stato valutato nelle meta-analisi degli studi disponibili⁷. Due recenti studi di fase III in popolazione asiatica dopo gastrectomia D2 hanno dimostrato rispetto alla sola chirurgia con la fluoropirimidina orale S1 un vantaggio in sopravvivenza globale a 5 anni del 10% e con il regime XELOX un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a 3 anni del 15% (CLASSIC Trial)^{8,9}. Nella pratica clinica la chemioterapia adiuvante a base di composti del platino e fluoropirimidina è riservata alle neoplasie con linfonodi positivi dopo chirurgia. Discusso è il ruolo della chemio-radioterapia post-chirurgica. Nello studio INT-116 la chemioterapia con 5-fluorouracile in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia in pazienti però sottoposti ad una chirurgia non ottimale (in prevalenza D0 e D1)¹⁰. Uno studio di fase III in popolazione asiatica che ha confrontato dopo gastrectomia D2 un regime di chemioterapia con capecitabina/cisplatino verso capecitabina/cisplatino e radioterapia (ARTIST Trial) non ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia impiegando la combinazione con la radioterapia¹¹. In considerazione dell’elevata percentuale di ricadute dopo chirurgia “curativa” e della bassa compliance ad un’adeguata chemioterapia adiuvante, è stata valutata nel carcinoma gastrico operabile l’efficacia della chemioterapia peri-operatoria (pre e post-chirurgica) rispetto alla sola chirurgia.

I due studi conclusi di fase III, il MAGIC¹² che utilizzava come chemioterapia il regime ECF e lo studio dell’FFCD¹³ con il regime CDDP/5FU, hanno evidenziato entrambi un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale per il trattamento peri-operatorio. Nella malattia avanzata una metanalisi¹⁴ ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza globale della chemioterapia rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC) e della chemioterapia di combinazione rispetto alla monoterapia. Regimi di chemioterapia a due farmaci comprendenti composti del platino (cisplatino/oxaliplatino) e fluoropirimidine (5-fluorouracile/capecitabina) determinano una sopravvivenza mediana di 10-12 mesi. L’aggiunta a queste combinazioni di un terzo farmaco, l’epirubicina nel regime ECF e il docetaxel nel regime DCF, hanno presentato maggiore efficacia in studi randomizzati ma con un significativo aumento di tossicità.

Migliore tollerabilità viene riscontrata per il regime a tre farmaci oxaliplatino/capecitabina/epirubicina (EOX)¹⁵. L’iperespressione di HER-2 (presente in circa il 20% dei carcinomi dello stomaco) identifica un gruppo di pazienti sensibili al trattamento con il trastuzumab. Nello studio ToGa il trastuzumab in combinazione con cisplatino e capecitabina/5-fluorouracile ha prodotto un aumento di circa 2,7 mesi in sopravvivenza globale rispetto al solo cisplatino e fluoropirimidina¹⁶. Altri farmaci biologici sono stati valutati in combinazione con la chemioterapia a base di cisplatino e fluoropirimidine in studi di fase III. Il bevacizumab in combinazione con la chemioterapia non determina un aumento della sopravvivenza globale rispetto alla sola chemioterapia nello studio AVAGAST¹⁷. Lo studio EXPAND, che ha confrontato il regime cisplatino/

capecitabina in combinazione con cetuximab rispetto alla sola chemioterapia, non ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza libera da progressione con l'introduzione del cetuximab¹⁸.

Nello studio REGARD un farmaco anti-VEGFR2 il ramucirumab confrontato con placebo ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale in pazienti già sottoposti ad una I linea di chemioterapia¹⁹, e nello studio RAINBOW sempre in pazienti pretrattati la combinazione paclitaxel e ramucirumab ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza di 2,3 mesi nei confronti della sola chemioterapia con paclitaxel²⁰.

Bibliografia

- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp.265-70.
- Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006; 20: 735-43.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma dello stomaco, 2012, www.aiom.it
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49
- The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:1729-37
- Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al: Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; Nov 20; Epub 2011 Oct 17
- Bang Y-I, Kim YW, Yang HK, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-21.
- 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: 725-30.
- Lee J, Lim DH, Kim S, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 3: 268-73
- 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.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1715-21.
- 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.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
- Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 30: 3968-76.
- Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-99.
- Fuchs CS, Tomaek J, Cho JY, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 383: 31-39.
- Van Cutsem E, Cheul S, Bodosky G, et al. RAINBOW: a global, phase 3, randomized, double-blind trial of ramucirumab and paclitaxel (PTX) versus placebo and PTX in the treatment of metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy. *Proc ASCO GI* 2014; Abstract LBA 7



TUMORE DELLO STOMACO

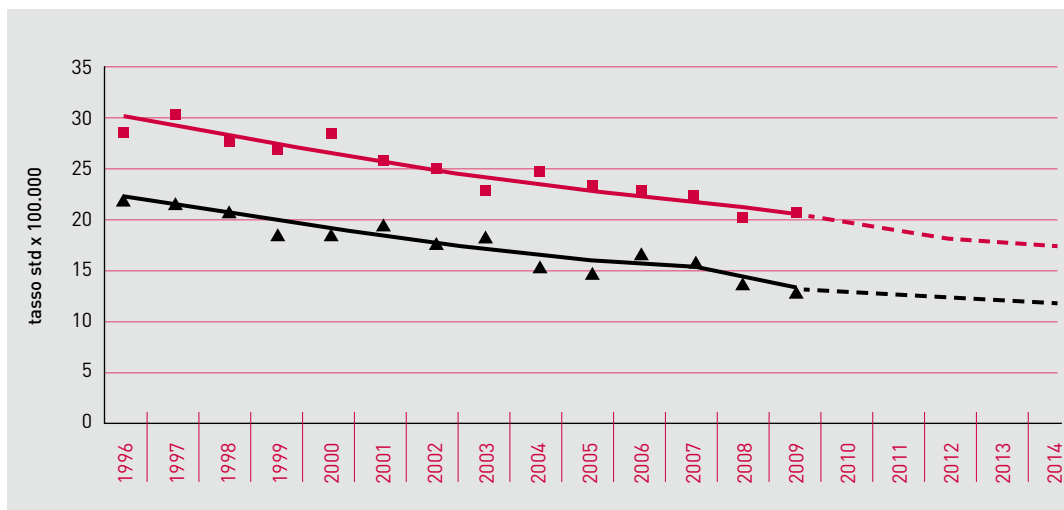


FIGURA 10A. Tumore dello stomaco, maschi.

■ I-APC: 1996-2014: $-3,1^*$ ($-3,6$; $-2,6$)

▲ M-APC: 1996-2014: $-3,5^*$ ($-4,1$; -3)

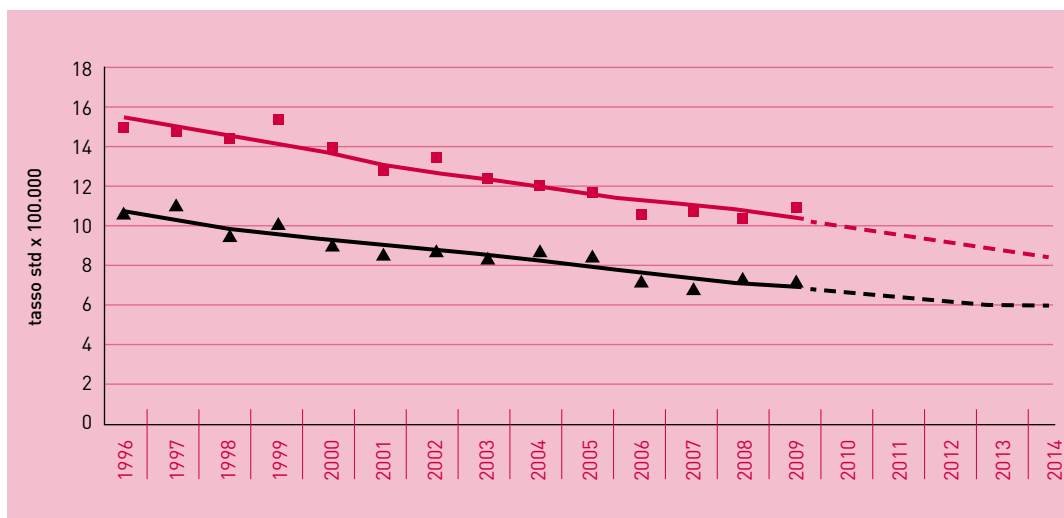


FIGURA 10B. Tumore dello stomaco, femmine

■ I-APC: 1996-2014: $-3,3^*$ ($-3,8$; $-2,8$)

▲ M-APC: 1996-2014: $-3,3^*$ ($-3,8$; $-2,7$)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.
APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.