

Anexa

Recomandările Societății Europene de Oncologie Medicală (ESMO) pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea post terapeutică, în afecțiunile oncologice.

Actualizare după ediția Annals of Oncology 2009; Vol 20, Supplement 4.
Revista oficială a Societății Europene de Oncologie Medicală și a societății Japoneze de Oncologie Medicală

Revista Publicată de Oxford University Press, Great Clarendon Street
Oxford OX2 6DP, UK

Comitetul de Traducere

Ciprian Aldea
Rodica Anghel
Tudor Ciuleanu
Adina Croitoru
Stefan Curascu
Mircea Dediu
Alexandru Grigorescu
Anca Lupu
Laurentia Minea
Viorica Nagy
Gabriela Rahnea

Membri ai Comisiei Nationale de Oncologie a Ministerului Sănătății

Traducere efectuată cu permisiunea
Oxford University Press, Great Clarendon Street Oxford OX2 6DP, UK

și

European Society of Medical Oncology, Education Department, Via L. Taddei 4, CH-6962 Lugano,
Switzerland

Recomandări clinice

Cancerul mamar

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și urmărire

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv10–iv14, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp114

V. Kataja¹ & M. Castiglione²

Din partea grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Departmentul de Oncologie, Vaasa Central Hospital, Vaasa and Kuopio University, Kuopio, Finland;

²Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Geneva, Geneva, Switzerland

Epidemiologie

În 2006, incidența anuală ajustată în funcție de vârstă a cancerului mamar în Uniunea Europeană (date din 25 de țări) a fost de 110,3/100.000 femei, iar mortalitatea anuală prin cancer mamar a fost de 25/100.000 femei. Incidența crește din cauza introducerii screening-ului prin mamografie și creșterii speranței de viață a populației. Rata mortalității a scăzut, mai ales în subgrupul pacienților tinere, datorită depistării precoce și îmbunătățirii opțiunilor terapeutice. Cu toate acestea, la femeile europene cancerul mamar este încă principala cauză de mortalitate prin cancer.

Diagnosticare

Stabilirea diagnosticului se bazează pe trei componente majore: examinarea clinică, imagistică și anatomopatologică. Examinarea clinică include palparea bimanuală a sânilor și a limfoganglionilor locoregionali. Examinarea imagistică implică efectuarea mamografiei bilaterale și a ecografiei ambilor sâni și a limfoganglionilor locoregionali. Rezonanța magnetică nucleară nu este o procedură de rutină, dar poate fi luată în considerare în cazul în care există incertitudini privind diagnosticul, ca de exemplu în cazul investigării unui țesut mamar cu densitate mare, sau atunci când există ganglioni axilari dar nu se poate obiectiva tumora primară de la nivelul sânelui. Diagnosticul anatomopatologic trebuie să se bazeze pe biopsia obținută sub ghidaj manual sau preferabil ultrasonografic sau stereotactic. Înainte de orice intervenție chirurgicală trebuie efectuată biopsia sau, dacă acesta nu este posibilă, măcar aspirația citologică cu ac subțire, pentru confirmarea diagnosticului de carcinom.

Diagnosticul patologic final ar trebui stabilit în conformitate cu clasificarea WHO și TNM, după examinarea completă a tuturor specimenelor tisulare prelevate.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea clinică a bolii include obținerea unei anamneze complete, a antecedentelor familiale de cancer mamar, ovarian sau cu altă localizare, examenul fizic complet, evaluarea statusului de performanță, hemoleucograma completă, teste funcționale hepatice și renale, fosfataza alcalină, calcemia. Determinarea prezenței/absenței menopauzei este deosebit de importantă; dacă există incertitudini, se recomandă efectuarea dozărilor hormonale.

Stadializarea preoperatorie a bolii include clasificarea clinică TNM, examinarea anatomopatologică a biopsiei, care include tipul histopatologic, gradul de diferențiere, și trebuie să cuprindă suficient țesut cât să permită determinarea receptorilor estrogenici (ER), progesteronici (PgR) și statusul HER2 prin IHC sau FISH/CISH [III, B].

Când se preconizează inițierea unui tratament sistemic preoperatoriu (neoadjuvant) trebuie să se excludă prezența bolii metastatice, prin investigații suplimentare cum ar fi radiografia toracică, ecografia abdominală, scintigrafia osoasă. Aceste investigații sunt recomandate de asemenea la pacienții cu stadiu clinic avansat (tumori mari sau ganglioni limfatici decelabili la palpare) sau atunci când valorile analizelor sau simptomatologia indică prezența metastazelor chiar și atunci când nu este preconizat tratamentul neoadjuvant [III, B].

După intervenția chirurgicală, raportul anatomopatologic trebuie să includă: numărul de tumori decelate în țesutul mamar rezecat, diametrul maxim al celei mai mari tumori (adică T), tipul și gradul histologic al tumorii, evaluarea marginilor de rezecție, inclusiv marginea minimă exprimată în milimetri și direcția anatomică a acesteia; numărul total de limfoganglioni extirpați, numărul limfoganglionilor pozitivi, extinderea invaziei ganglionare (ITC, micrometastaze, metastaze) (adică N). Efectuarea biopsiei ganglionului sentinela este indicată pentru stadializarea ganglionilor axilari la pacienți cu tumori stadiu clinic I sau II. Raportul anatomopatologic trebuie să includă și evaluarea imunohistochimică a ER și PgR folosind metodologia standard (de exemplu Allred sau scorul H) și determinarea prin IHC a expresiei HER2. Determinarea gradului de amplificare al genei care codifică HER2 se poate face direct din orice tumoră folosind tehnica hibridizării in situ (FISH sau CISH) sau atunci când rezultatul imunohistochimic este incert (2+). Trebuie raportată de asemenea și invazia limfovasculară sau vasculară.

Există trei grupe de risc – scăzut, intermediar și crescut – bazate pe calcularea riscului de recurență; acesta ține cont de vârstă, dimensiunea tumorii, gradul histologic, invazia vasculară, invadarea limfoganglionilor axilari, statusul ER/PgR și HER2 (Tabelul 1).

Rolul profilului genetic/molecular pare promițător, dar necesită validări prospective înainte de a fi implementat în utilizarea de rutină.

Planificarea tratamentului

Discuțiile în comisii multidisciplinare formate din oncolog medical, chirurg specializat în chirurgia sânelui, radioterapeut și anatomopatolog trebuie să ducă la o strategie terapeutică care să integreze tratamentul local și terapia sistemică și să stabilească secvența optimă a acestora [III, B].

Trebuie luată în considerare și componenta ereditară a cancerului mamar, iar unde este cazul trebuie discutate măsurile profilactice ce decurg în urma sfatului genetic și testării genetice a pacientei [IV, B].

Tratamentul local

Carcinomul non-invaziv

Carcinomul intraductal (carcinomul ductal *in situ* DCIS) poate fi tratat prin excizie limitată (intervenție chirurgicală conservatoare) dacă se pot obține margini de siguranță cu țesut sănătos. Nu există consens în ceea ce privește noțiunea de margini negative sigure. Cu toate acestea, marginile > 10 mm sunt considerate adecvate, iar cele <1mm sunt considerate inadecvate. Radioterapia adjuvantă după intervenția chirurgicală conservatoare scade rata recurențelor locale, dar nu are impact pe supraviețuire [I, A]. Această reducere a riscului de recurență locală este evidentă la toate subtipurile de DCIS. Unele pacienți cu DCIS, încadrate în grupa de risc scăzut (tumoră < 10 mm, grad nuclear scăzut sau intermediar, margini de rezecție adecvate) au riscul de recurență locală după excizie atât de scăzut încât la aceste pacienți omiterea radioterapiei poate fi o obținere terapeutică. Mai ales în cazul pacienților DCIS ER+ se poate lua în considerare tratamentul cu tamoxifen după intervenția chirurgicală conservatoare (cu sau fără radioterapie) [II, A]. Mastectomia radicală cu margini de siguranță este curativă pentru pacienții cu DCIS, iar în această situație nu se recomandă radioterapie. La aceste pacienți se poate administra tamoxifen profilactic cu scopul de a reduce riscul de cancer la sânul controlateral [II, B]. Carcinomul lobular *in situ* (LCIS) este un factor de risc pentru apariția carcinomului invaziv în ambii sâni (RR 5,4-12).

Carcinomul invaziv

Intervenția chirurgicală în cazul carcinomului invaziv constă în excizie limitată (chirurgie conservatoare) sau mastectomie, ambele combinate cu biopsia limfoganglionului santinelă (BGS) ca unică modalitate de intervenție sau urmată de disecția ganglionilor axilari sau doar de disecția ganglionilor axilari fără BGS, în funcție de stadiul clinic al boli. BGS nu este indicată – decât în cadrul studiilor clinice – atunci când clinic se decelează adenopatii axilare, în caz de tumori mari T2-T4 (> 3-4 cm), tumori multicentrice, la paciente cu antecedente de intervenții chirurgicale în axilă sau biopsii axilare extinse, după reconstrucție mamară sau implanturi protetice, în timpul sarcinii sau alăptării, sau după tratament neoadjuvant. Contraindicații ale intervenției limitate sunt tumorile multicentrice, tumorile relativ voluminoase (> 3-4 cm, la femei cu sâni mici, mai ales când pacienta nu a urmat chimioterapie neoadjuvantă), când există margini pozitive după rezecție, în cazul cancerului mamar cu fenomene inflamatorii, sau dacă pacienta dorește mastectomie radicală.

Radioterapia postoperatorie este clar indicată la pacientele care au suferit intervenții limitate [I, A]. Radioterapia reduce cu două treimi riscul recurențelor locale și crește supraviețuirea. La pacientele cu vârsta peste 70 ani cu tumori ER pozitive, pT1N0, cu margini de siguranță libere radioterapia poate fi substituită de tratamentul cu tamoxifen [II, B].

Tabelul 1. Definiția categoriilor de risc pentru pacienții cu cancer mamar operat

Risc scăzut	Fără invazie limfoganglionară și îndeplinirea tuturor criteriilor de mai jos:	Riscul de recurență estimat la 10 ani (%) <10
	<ul style="list-style-type: none"> • pT ≤ 2 cm • Grad 1 • Absența invaziei vaselor peritumorale • ER și PgR pozitivi • HER2 negativ • Vârsta ≥ 35 ani 	
Risc intermediar	Fără invazie limfoganglionară și îndeplinirea a cel puțin unul din criteriile de mai jos:	10-50%
	<ul style="list-style-type: none"> • pT > 2 cm • Grad 2 sau 3 • Prezența invaziei vaselor peritumorale • ER și PgR absent • HER2 supraexprimat sau amplificat • Vârsta < 35 ani 	SAU
	Invazia a 1-3 limfoganglioni ȘI HER2 negativ ȘI ER și/sau PgR prezenți	
Risc crescut	Invazie a 1-3 limfoganglioni și HER2 pozitiv	ȘI
	<ul style="list-style-type: none"> • ER și PgR absenți • HER2 supraexprimat sau amplificat 	SAU > 50 SAU
	Invazie a ≥ 4 limfoganglioni	

Radioterapia post-mastectomie este recomandată întotdeauna pacienților cu patru sau mai mulți ganglioni axilari invadați [II, B], sau cu tumori T3-T4 indiferent de statusul ganglionar [III, B].

Radioterapia post-mastectomie poate fi luată în considerare și în caz de tumoră T1 și 1-3 limfoganglioni invadați la pacienți tineri, tumoră T2 sau mai mare, tumori situate central, care prezintă semne de agresivitate (ER/PgR negative, G3, HER2 pozitive, cu activitate de proliferare crescută, ex. Ki-67 crescut).

Tratamentul sistemic neoadjuvant (primar)

Tratamentul sistemic neoadjuvant este indicat în cazul tumorilor mamare local avansate (stadiile IIIA-B), inclusiv boala inflamatorie [III, B], sau la pacientele cu tumori de dimensiuni mari, operabile per primam, în scopul reducerii dimensiunilor tumorale pentru a permite rezecția limitată [I,A]. Înainte de inițierea tratamentului sistemic neoadjuvant se recomandă efectuarea unei biopsii pentru a determina tipul histologic și a putea evalua factorii predictivi. Mai mult, la această categorie de paciente, la care riscul este mai mare, este necesară efectuarea stadializării clinice complete pentru a exclude prezența leziunilor metastatice. Poate consta în chimioterapie sau tratament hormonal, alegerea bazându-se pe factorii predictivi precum în cazul tratamentului adjuvant. Trastuzumabul trebuie să fie luat în considerare pentru pacientele cu tumori HER2 pozitive. Dacă este posibil, acest tratament ar trebui urmat de operație, radioterapie și tratament sistemic adjuvant.

Tratamentul sistemic adjuvant

Tratamentul este inițiat cu scopul de a obține o reducere a riscului de recurență calculat, care poate fi obținută cu toxicități legate de tratament acceptabile. Expresia receptorilor hormonal și a HER2 reprezintă cei mai relevanți factori predictivi în ceea ce privește diferitele strategii terapeutice. Tumorile cu grad înalt sau intermediar de expresie a ER și/sau PgR sunt considerate responsive la tratamentul hormonal. Pacienții la care nu se poate detecta expresia ER sau PgR sunt considerați rezistenți la acest tratament. Responsivitatea la tratamentul hormonal este considerată incertă atunci când nivelul de expresie al ER și PgR este redus, PgR nu sunt exprimați, tumora este G3, markerii de proliferare (ex. Ki 67) sunt crescuți, există supraexpresie HER2, sau există expresie de uPA și PAI-1.

La pacientele cu tumori sensibile la tratamentul hormonal se poate administra numai acest tip de tratament (Tabelul 2), sau acesta poate fi asociat cu chimioterapia. Tumorile cu responsivitate incertă se tratează de obicei prin ambele metode. Pacientele ale căror tumori sunt neresponsive obțin beneficii mai mari de la chimioterapie și nu ar trebui să primească tratament hormonal. Pe lângă aceste două tipuri de tratament, la pacientele cu tumori care exprimă HER2 (supraexpresie sau amplificare genică) ar trebui luat în considerare tratamentul adjuvant cu trastuzumab (vezi mai jos).

Tabelul 2. Alegerea modalităților terapeutice în conformitate cu Consensul de la St Gallen 2007 (Goldhirsch A et al., 2007)

Statusul HER2	Receptori pozitivi	Rezultat incert	Receptori negativi
Negativ	HT ^a (se poate lua în considerare asocierea CT în funcție de categoria de risc) ^b	HT (se poate lua în considerare asocierea CT în funcție de categoria de risc)	CT
Pozitiv	HT + Trastuzumab + CT	HT + Trastuzumab + CT	Trastuzumab+ CT

^a Hormonoterapia este eficace pentru prevenția carcinomului ductal in situ și de aceea poate fi luat în considerare la pacientele cu neoplasm mamar invaziv cu risc foarte scăzut

^bLa pacientele hormonoresponsive sau cu răspuns incert, necesitatea asocierii chimioterapiei se face în funcție de expresia receptorilor steroidieni, și de categoria de risc în care este încadrată pacienta

HT, tratament hormonal; **CT**, chimioterapie.

În fiecare caz, la alegerea tratamentului adjuvant trebuie ținut cont de beneficiile potențiale, efectele secundare posibile și preferințele pacientei. Pentru facilitarea comunicării între medic și pacient, în vederea alegerii tratamentului adjuvant, au fost puse la punct mai multe instrumente specializate.

Tratamentul hormonal

De acest tratament ar trebui să beneficieze pacientele cu tumori hormono-sensibile sau cu sensibilitate incertă (Tabelul 2).

La femeile în premenopauză este indicată asocierea dintre ablația funcției ovariene și tamoxifen, sau numai tratament cu tamoxifen (20 mg/zi timp de 5 ani). Extirparea sau iradierea ovarelor reprezintă metode de ablație ireversibilă a funcției ovariene. Analogii hormonului eliberator de gonadotropină (analogi GnRH) produc de obicei supresie ovariană reversibilă. Aceștia ar trebui administrați cel puțin 2 ani, însă durata optimă pentru acest tip de tratament nu a fost stabilită [III, D]. În prezent nu se recomandă folosirea ca tratament adjuvant a asocierii între analogi GnRH și inhibitori de aromatază (AI) sau a inhibitorilor de aromatază ca monoterapie. La femeile în premenopauză analogii de GnRH pot fi inițiați concomitent cu chimioterapia, ceea ce conduce la o instalare rapidă a amenoreei.

În postmenopauză, tratamentul timp de 5 ani cu tamoxifen încă reprezintă o alternativă viabilă la anumite categorii de pacienți. În ceea ce privește inhibitorii de aromatază, cele mai utilizate strategii sunt introducerea acestora după 2-3 ani de tamoxifen sau chiar de la început [I, A]. Inițierea tratamentului cu AI este opțiunea preferabilă la pacientele cu risc crescut de recidivă (tumori de dimensiuni mari, ganglioni pozitivi, tumori HER2 pozitive). Pentru pacientele care au încheiat 5 ani de tratament cu tamoxifen, se poate lua în considerare administrarea AI încă 2-3 ani, în special la cele cu limfoganglioni invadați [I, A]. Durata totală optimă a tratamentului hormonal este de 5 până la 10 ani, 5 ani de tratament cu tamoxifen fiind considerat tratamentul standard. Hormonoterapia trebuie administrată mai curând secvențial decât concomitent cu chimioterapia [II, A]. Nu este clar dacă AI trebuie inițiat concomitent sau secvențial chimioterapiei.

Trebuie luate în considerare efectele secundare osteoarticulare pe termen lung ale inhibitorilor de aromatază. Femeile tratate cu inhibitori de aromatază ar trebui să primească suplimente cu vitamina D și calciu. Nu există dovezi clare care să susțină utilizarea bisfosfonaților ca tratament adjuvant, concomitent cu inhibitorii de aromatază. În acest sens, există în derulare câteva studii randomizate care urmează să comunice rezultatele. Înaintea inițierii tratamentului cu AI ar trebui determinată densitatea minerală osoasă (BMD) prin DEXA și să primească tratament cu bisfosfonați dacă scorul T este mai mic de -2,5 SD, ceea ce semnifică osteoporoză.

Chimioterapia

Chimioterapia adjuvantă este în general indicată pacientelor cu risc intermediar sau crescut. Există o multitudine de regimuri terapeutice acceptate pentru tratamentul chimioterapic adjuvant (tabelul 3). Se recomandă administrarea antraciclinelor tuturor pacienților dar mai ales pacienților cu HER2 amplificat. Cu toate acestea, la unii pacienți (vârșnici, cu contraindicații cardiace) se pot administra regimuri care nu conțin antracicline (CMF). Durata optimă a tratamentului nu este cunoscută. Cu toate acestea trebuie administrare cel puțin patru cicluri (16 săptămâni), ținându-se spre administrarea a 6-8 cicluri (18-24 săptămâni). Folosirea taxanilor poate fi limitată numai la pacientele cu risc crescut. Folosirea chimioterapiei cu densificare de doză și administrare profilactică de G-CSF este controversată, în timp ce folosirea terapiei în doze mari ce necesită administrarea de celule stem periferice nu este recomandată. Chimioterapia cu

durată mai scurtă (12-16 săptămâni) poate fi administrată pacienților vârstnici, la care rolul chimioterapiei nu este clar stabilit. Pacientele în premenopauză pot beneficia în timpul primului an de tratament de administrarea la 3-6 luni a unei perfuzii cu bisfosfonați, pentru combatere scăderea densității osoase asociată cu modificările hormonale definitive sau temporare din timpul tratamentului adjuvant [II, B].

Tabelul 4. Regimuri de chimioterapie adjuvantă

Tipul regimului	Număr de cicluri	Durata unui ciclu (săptămâni)
CMF	6	4
A → CMF	4 → 4 (-8)	3 → 4
CEF	6	4
CAF	6	4
AC → T	4 → 4	3 → 3
AC → T (G-CSF)	4 → 4	2 → 2
DAC	6	3
FEC → D	3 → 3	3 → 3
FEC100	6	3
A → D → CMF	3 → 3 → 3	3 → 3 → 4
DC	4	3

A, doxorubicină; **C**, ciclofosamidă; **D**, docetaxel; **E**, epirubicină; **F**, fluorouracil; **G-CSF**, filgrastim; **M**, metotrexat; **T**, paclitaxel.

Trastuzumabul

Pacientele ale căror tumori supraexprimă HER2 (3+) sau prezintă amplificare a genei HER2 pot obține beneficii în urma tratamentului adjuvant cu trastuzumab. Nu există dovezi referitoare la eficacitatea trastuzumabului la pacientele fără invazie limfoganglionară și cu tumori mici ($\varphi < 1$ cm) HER2 pozitive, mai ales în cazul tumorilor responsive la tratamentul hormonal. Pe baza analizelor de farmacocinetică, administrarea o dată la 3 săptămâni (6 mg/kg) este considerată echivalentă cu administrarea săptămânală (2 mg/kg). Durata standard a tratamentului cu trastuzumab nu a fost încă stabilită, în prezent fiind acceptat intervalul de 1 an.

Administrarea de trastuzumab poate fi începută concomitent cu cea de taxani, dar nu se recomandă asocierea cu antracicline. Chiar și atunci când se administrează după regimuri care includ antracicline trastuzumabul are efecte cardiotoxice, astfel încât funcția cardiacă ar trebui monitorizată de rutină. Administrarea trastuzumabului în asociere cu hormonoterapia, fără chimioterapie nu este susținută de dovezi din studiile clinice. Este important să se evite administrarea trastuzumabului la pacienți cu fracție de ejeție a ventriculului stâng scăzută (<50%)

Monitorizare

Nu există dovezi din studii randomizate care să stabilească secvența optimă și protocolul monitorizării pacienților. Scopurile monitorizării sunt diagnosticarea precoce a recurențelor locale sau la sânul controlateral, evaluarea posibilelor complicații legate de tratament (cum ar fi simptomele produse de menopauză sau osteoporoză) și tratarea lor, precum și oferirea suportului psihologic și a informațiilor necesare reînțoarcerii la o viață normală după cancerul mamar. Indiferent de conținutul protocolului de monitorizare sau de frecvența vizitelor, la fiecare control periodic trebuie medicul trebuie să efectueze anamneză completă, interogarea simptomelor cele mai frecvente și examen fizic. De asemenea, se recomandă efectuarea mamografiei ipsilaterale (după practicarea exciziei limitate) și controlaterale la intervale de 1 an în cazul femeilor în premenopauză și la 1-2 ani la femeile în postmenopauză [D].

Nu există date care să susțină că efectuarea de rutină a următoarelor investigații, în cazul pacienților asimptomatici: hemogramă, biochimie, radiografie toracică, scintigrafie osoasă, ecografie hepatică, tomografie toracică și abdominală, dozarea markerilor tumorali (ex. CA15-3, CEA) produce un avantaj în supraviețuire [I, A].

Trebuie efectuată DEXA la femeile la care menopauza se instalează prematur (înaintea vârstei de 45 ani) și la cele care urmează tratament cu AI având scorul T < -1 SD; evaluarea BMD trebuie repetată la 2 ani.

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. Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546–553.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18: 1133–1144.
4. Hughes L, Wong M, Page D et al. Five year results of Intergroup study E5194: local excision alone (without radiation treatment) for selected patients with ductal carcinoma in situ (DCIS). *San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2006 Abstr 29
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687–1717.
6. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–62.
7. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747–2757.
8. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and the ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–462.
9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–1092 [erratum, *N Engl J Med* 2004; 351: 2641].
10. Goss PE, Ingle JN, Margino S et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG Ma.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262–1271.
11. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status

- report 2004. *J Clin Oncol* 2005; 23: 619–629.
12. <https://www.adjuvantonline.com/breast.jsp>.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf.
14. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1659–1672.
15. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673–1684.
16. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 809–820.
17. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 (Suppl 1): S3–S18.
18. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD et al. Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4739–4745.

Cancerul mamar recurent local sau metastatic Recomandări clinice pentru diagnosticare, tratament și urmărire

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv15–iv18, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp115

F. Cardoso¹ & M. Castiglione²

Din partea grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Department of Medical Oncology, Jules Bordet Institute, Brussels, Belgium; ²Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Geneva, Geneva, Switzerland

Incidență

În multe țări, neoplasmul mamar este cea mai frecventă neoplazie la femei. Incidența anuală a cancerului mamar în Uniunea Europeană este 109,9/100.000 femei, iar mortalitatea anuală prin cancer mamar este 38,4/100.000 femei. Din 1990, incidența neoplasmului mamar a crescut anual cu 1,5% . Datorită progreselor înregistrate atât în depistarea precoce cât și în tratamentul adjuvant, rata mortalității prin neoplasm mamar a scăzut constant în cele mai multe țări vest europene, încă de la începutul anilor 1990. Cu toate acestea, reprezintă încă principala cauză de mortalitate prin cancer în rândul femeilor. Aproximativ 6% dintre femeile cu neoplasm mamar se prezintă la medic în stadiul metastatic, iar rata de supraviețuirea la 5 ani în rândul acestora este de 21%. După cel mai sumbru scenariu, în funcție de factorii de pronostic, 30% din pacienții fără invazie ganglionară și 70% din pacientele cu invazie ganglionară vor avea recăderi. Prevalența bolii metastatice este mare, deoarece multe femei supraviețuiesc timp îndelungat după diagnosticarea bolii.

Diagnostic

- În caz de suspiciune clinică a prezenței unei metastaze ar trebui obținută confirmarea prin evaluări imagistice, scintigrafie și analize sanguine.
- Când este posibil este bine a se obține confirmare histopatologică, mai ales în situația în care nu există decât o singură leziune metastatică. Markerii biologici importanți în luarea deciziilor terapeutice cum ar fi statusul receptorilor, statusul HER2, trebuie evaluați de fiecare dată când este posibil.

Stadializare și evaluarea riscului

- Trebuie realizată o anamneză detaliată, cu determinarea prezenței/absenței menopauzei și a comorbidităților; trebuie obținut istoricul tumorii primare, caracteristicile biologice ale acesteia, tratamentul utilizat și date despre ultima monitorizare înainte de progresie. (Tabelul 1).
- Trebuie realizată o examinare fizică completă și determinat statusul de performanță.
- Analizele recomandate sunt hemogramă, teste funcționale hepatice și renale, FAL, calcemie, markeri tumorali (CA 15-3).
- Pentru identificarea leziunilor secundare de la nivel visceral se utilizează radiografia sau tomografia computerizată toracică și ecografia sau tomografia computerizată abdominală.
- Leziunile identificate prin scintigrafie osoasă ar trebui confirmate prin TC sau RMN.
- Evaluarea SNC prin TC sau RMN este indicată numai în caz de simptomatologie specifică.

- PET/PET-CT se poate dovedi util pentru identificarea recidivelor, mai ales atunci când metodele imagistice convenționale sunt echivoce sau discordante. Poate fi de asemenea utilă în cazul pacienților cu leziuni metastatice izolate, acești pacienți beneficiind de un tratament mai agresiv, multidisciplinar.
- Atunci când este posibil este indicată determinarea expresiei ER, PgR și HER2, precum și a markerilor de proliferare la nivelul leziunilor secundare, în special dacă această determinare nu s-a realizat pentru tumora primară.

Tabelul 1. Factori care trebuie luați în considerare pentru stabilirea riscului și stabilirea deciziilor terapeutice la pacientele cu cancer mamar metastatic

Factori care țin de boala	Factori care țin de pacientă
Interval liber de boală lung Tipul și răspunsul la tratamentul utilizat anterior Factori biologici (Statusul receptorilor hormonali și HER2) Încărcarea tumorală (numărul și localizarea metastazelor) Necesitatea inițierii rapide a unui tratament adresat bolii sau simptomatologiei	Preferințele pacientei Vârsta biologică Statusul menopauzal Comorbiditățile asociate și statusul de performanță Factori socio-economici și sociali
Terapiile disponibile în țara pacientului	

Tratament

- Recurențele loco-regionale izolate ar trebui tratate la fel ca și tumorile primare, cu intenție curativă, utilizându-se inclusiv tratamentul adjuvant (atunci când este cazul) [II, B].
- Tratamentul cancerului mamar metastatic (CMM) trebuie să fie decis de o echipă multidisciplinară (medic specialist de medicină internă, radioterapeut, chirurg, imagist, oncolog, specialist în îngrijiri paliative, psiholog), iar pacientul trebuie să primească sprijin psihosocial adecvat și tratament adecvat în funcție de simptomatologie.
- Există puține standarde de tratament în managementul CMM, ceea ce face ca studiile bine concepute, independente, prospective, randomizate, să fie o prioritate.
- Marea majoritate a CMM sunt incurabile, ceea ce face ca scopul principal al tratamentului să fie paliativ pentru păstrarea/ameliorarea calității vieții, și posibil pentru prelungirea supraviețuirii.
- Scopurile realiste ale tratamentului trebuie discutate de la început cu pacienta și cu familia acesteia, iar pacienta trebuie încurajată să participe activ la luarea tuturor deciziilor. Trebuie ținut cont mereu de preferința pacientei.
- Opțiunile terapeutice sistemice pentru CMM sunt tratamentul hormonal, chimioterapia și tratamentul cu agenți biologici cum ar fi trastuzumabul sau lapatinibul [I, A].
- Radioterapia reprezintă o componentă integrală a tratamentului paliativ.
- În caz de leziuni secundare în număr mic, bine localizate, se poate lua în considerare tratamentul chirurgical.
- Bifosfonații sunt eficace pentru tratamentul hipercalcemiei și pentru ameliorarea simptomatologiei, reducând totodată riscul de apariție al evenimentelor produse de metastazele osoase clinic manifeste [I, A]. Momentul și durata optime ale administrării de bifosfonați nu sunt clar stabilite.

Pacientele cu neoplasm mamar tip luminal (cancerul mamar cu receptori pozitivi)

- Tratamentul hormonal este opțiunea terapeutică preferabilă, cu excepția situațiilor în care evoluția agresivă a bolii impune obținerea rapidă a unui răspuns terapeutic sau există dubii

privind eficacitatea tratamentului hormonal. Clasele de medicamente disponibile sunt prezentate în Tabelul 2.

- Alegerea agentului terapeutic utilizat trebuie să fie individualizată, în funcție de profilul de siguranță, comorbiditățile asociate și caracteristicile biologice ale tumorii.
- Tratamentul hormonal de întreținere după chimioterapie nu este standardizat, dar reprezintă o abordare rezonabilă.
- Nu este recomandată administrarea concomitentă a chimioterapiei și hormonoterapie

Tabelul 2. Tratamente hormonale utilizate la pacientele cu cancer mamar metastatic

Clasele de medicamente	
Modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici	Tamoxifen, toremifen
Agenti care scad expresia receptorilor estrogenici (down-regulator)	Fulvestrant
Analogi al hormonului eliberator de hormon luteinizant	Goserelin, leuprorelin,
Inhibitori de aromatază de generația a treia <ul style="list-style-type: none">- Nesteroidieni- Steroidieni	<ul style="list-style-type: none">- Anastrozol, letrozol- Exemestane
Progestine	Medroxiprogesteron acetat, megestrol acetat
Androgeni	
Steroizi anabolici (nandrolone, decanoat)	

Pacientele în premenopauză. Dacă nu au primit anterior tamoxifen, sau administrarea acestuia a fost întreruptă în urmă cu > 12 luni, se poate administra din nou tamoxifen: acesta în asociere cu ablație ovariană (realizată prin administrarea de analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant sau intervenție chirurgicală) reprezintă cea mai bună opțiune [I, B]. În caz contrar pot fi luați în considerare inhibitori de aromatază de generația a treia, după sau concomitent cu ablația ovariană.

Pacientele în postmenopauză. Dacă nu s-au administrat inhibitori de aromatază de generația a treia (anastrozol, letrozol, exemestan), aceștia reprezintă opțiunea terapeutică preferată atunci când sunt utilizați în prima linie de tratament, deoarece sunt superiori față de tamoxifen în ceea ce privește rata de răspuns, timpul până la progresia bolii și în cazul letrozolului supraviețuirea globale la 2 ani [II, A]. În cazuri selectate tamoxifenul rămâne o alternativă acceptabilă ca tratament de primă linie.

Tratamentul hormonal de linia a doua poate include tamoxifen, anastrozol, letrozol, exemestan, fulvestrant, megestrol acetat și androgeni. Nu pot fi oferite recomandări clare referitoare la ordinea optimă de utilizare a diferitelor clase de medicamente hormonale și mai ales nu se cunoaște care este cea mai bună opțiune terapeutică în cazul progresiei după inhibitori de aromatază.

La pacientele la care tumora pare a fi rezistentă la tratamentul hormonal ar trebui inițiată chimioterapia sau aceste ar trebui înrolate în studii clinice.

Pacientele cu neoplasm mamar tipul bazal (cancer mamar cu receptori negativi)

- Pacientele ale căror tumori nu exprimă receptori hormonalți sunt candidate pentru chimioterapie citotoxică. Agenții și regimurile disponibile sunt prezentate în Tabelul 3.
- Singurul standard terapeutic cu nivel de evidență I este folosirea regimurilor terapeutice care includ taxani, ca tratament de primă linie la pacientele care progresează după tratamentul adjuvant cu antracicline [I, A]. Alegerea regimului și a agentului chimioterapic trebuie individualizată și trebuie ținut cont de factorii listați în Tabelul 1.
- Pentru marea majoritate a pacienților, supraviețuirea după utilizarea secvențială a unui singur agent chimioterapic este echivalentă cu cea după utilizarea unei combinații, dar este asociată cu toxicitate mai redusă și calitate mai bună a vieții pacientei. Așadar, în absența necesității obținerii rapide a unui răspuns semnificativ așa cum se impune pentru controlul simptomatologiei sau în situații amenințătoare de viață, se preferă administrarea secvențială a unui singur agent citotoxic. Cu toate acestea, foarte puține studii clinice au tratat corect această problemă, ceea ce face să fie necesară apariția unor studii clinice, prospective, randomizate pentru a compara tratamentul monochimioterapic secvențial, cu combinațiile de chimioterapice în prima linie de tratament la pacientele cu CMM.
- Nu există o abordare standard pentru pacientele care necesită linia a doua de tratament din moment ce nu există date care să ateste superioritatea vreunui regim.
- Durata fiecărui regim și numărul de regimuri care pot fi utilizate trebuie individualizate în cazul fiecărui pacient. Continuarea după linia a treia de tratament poate fi justificată la pacienți cu status bun de performanță și care au beneficiat de chimioterapia anterioară.
- Nu se recomandă administrarea de regimuri în doză mare (high-dose chemotherapy).

Tabelul 3. Câteva din regimurile/agenții chimioterapici utilizați la pacientele cu cancer mamar metastatic

Regimuri care nu conțin antracicline

- Ciclofosfamidă/metotrexat/fluorouracil (CMF)
- Combinații pe bază de săruri de platină (ex Cisplatin + 5Fluorouracil)
- Capecitabină
- Vinorelbină
- Capecitabină+vinorelbină
- Vinorelbină±Gemcitabină
- Ciclofosfamidă orală cu sau fără metotrexat (chimioterapie metronomică)

Regimuri care conțin antracicline

- Epirubicină monochimioterapie (săptămânal sau la 3 săptămâni)
- Doxorubicină/ciclofosfamidă sau epirubicină/ciclofosfamidă
- Doxorubicină lipozomală cu sau fără ciclofosfamidă
- Fluorouracil/doxorubicină/ciclofosfamidă
- Fluorouracil/epirubicină/ciclofosfamidă

Regimuri care conțin taxani

- Paclitaxel săptămânal (monochimioterapie)
- Docetaxel la 3 săptămâni sau săptămânal (monochimioterapie)
- Doxorubicină/taxan (paclitaxel sau docetaxel)
- Epirubicină/taxan (paclitaxel sau docetaxel)
- Docetaxel/capecitabină
- Paclitaxel/gemcitabină
- Paclitaxel/vinorelbină
- Paclitaxel/carboplatib

Noi agenți citotoxici

- Ixabepilone
- Abraxane (nab-paclitaxel)

Pacientele ale căror tumori supraexprimă HER2/neu

- Pacientele cu cancer mamar metastatic care supraexprimă HER2 ar trebui să primească trastuzumab ca monoterapie sau în asociere cu un regim de chimioterapie.
- Trastuzumabul trebuie oferit cât mai devreme tuturor pacienților cu CMM care supraexprimă HER2.
- Pacienții trebuie să-și monitorizeze funcția cardiacă înainte și în timpul tratamentului cu trastuzumab.
- Administrarea trastuzumabului în asociere cu hormonoterapia este în curs de evaluare, iar studiul EGF 30008 care investighează asocierea lapatinib±letrozol tocmai a terminat înrolările.
- Datele retrospective și rezultatele obținute din studiul de fază III, randomizat Trial Beyond Progression au arătat că continuarea administrării trastuzumabului în asociere cu un alt agent chimioterapic, după progresia inițială a bolii, este superioară față de discontinuarea acestuia. Odată cu aprobarea lapatinibului în tratamentul bolii metastatice, rămâne deschisă problema continuării trastuzumabului sau a schimbării terapiei, folosind lapatinib.
- Lapatinibul în combinație cu xeloda a dovedit o creștere semnificativă a timpului până la progresia bolii, la pacienții care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu trastuzumab.
- Alți agenți îndreptați împotriva HER2 sau a tuturor receptorilor familiei HER cum ar fi pertuzumab și HKI-272 sunt în curs de investigare, ca și combinațiile dintre trastuzumab și alți agenți biologici cu sau fără chimioterapie, în încercarea de a rezolva problema rezistenței la trastuzumab.

Utilizarea altor agenți biologici

- Câțiva agenți biologici sau molecule țintite sunt în acest moment în curs de investigare în monoterapie sau în combinații.
- Bevacizumabul, un agent antiangiogenic, a fost aprobat de FDA și de EMEA pentru a fi utilizat în asociere cu paclitaxel ca primă linie de tratament pentru CMM. Cu toate acestea, un al doilea studiu randomizat de fază III nu a confirmat valoarea bevacizumabului la populații neselectate cu cancer mamar și trebuie efectuate eforturi pentru a identifica clar cine poate beneficia după aceste terapii costisitoare. Sunitinibul, un inhibitor potent al mai multor tirozin kinaze, cu efect antiangiogenic și antiproliferativ este în curs de investigare în studii de fază III, la pacienți HER2 negative și pozitive.

Evaluarea răspunsului

- Se recomandă ca după 3 luni de tratament hormonal sau după două/trei cicluri de chimioterapie răspunsul la tratament să fie evaluat clinic, subiectiv (de către pacient, prin descrierea simptomelor), prin analize și prin repetarea investigațiilor imagistice care inițial au pus în evidență leziuni secundare. Cu toate acestea, intervalul dintre reevaluări trebuie să fie individualizat în funcție de necesitățile clinice ale pacienților și de agresivitatea bolii.
- La monitorizarea răspunsului, în cazul leziunilor secundare dificil de măsurat, poate contribui dozarea markerilor tumorali (CA 15-3), dar această analiză nu ar trebui utilizată ca justificare unică pentru deciziile terapeutice.
- Rolul PET/PET-CT în evaluarea răspunsului nu este încă clar stabilit.

Urmărire

Urmărirea după finalizarea tratamentului recurențelor loco-regionale se face la fel ca pentru tumorile mamare primare. Pacientele trebuie evaluate suficient de frecvent pentru a asigura un tratament paliativ optim și o calitate a vieții cât mai bună, ceea ce înseamnă la 2-3 luni, în medie, în cazul hormonoterapiei, și după 1-2 cicluri în cazul chimioterapiei.

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. ESO-MBC Task Force. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. *Breast* 2007; 16: 9–10.
2. Kataja V, Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii11–ii13.
3. Network NCC. 2008. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, Version 2. In Edition 2008.
4. Colozza M, de Azambuja E, Personeni N et al. Achievements in systemic therapies in the pre-genomic era in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2007; 12: 253–270.
5. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341–2354.
6. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812–2823.
7. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment: final results of a global phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950–3957.
8. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722–2730.
9. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–2676.
10. Gennari A, Amadori D, De Lena M et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3912–3918.
11. Ghersi D, Wilcken N, Simes J et al. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003366.

Cancerul ovarian epitelial

Recomandările ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

S. Aebi¹ & M. Castiglione²

Din partea grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

Breast/Gynecologic Cancer Center and Department of Medical Oncology, Inselspital, Bern, Switzerland; Bern, Switzerland

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv21–iv23, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp117

Incidență

Incidența cancerului ovarian în Uniunea Europeană este de 18/100.000, iar mortalitatea este de 12/100.000 femei/an. Vârsta medie la momentul diagnosticului este de 63 de ani. Incidența crește cu vârsta, fiind maximă în decada a opta.

Diagnostic

Diagnosticul definitiv al carcinomului ovarian se stabilește pe baza examenului histopatologic al piesei chirurgicale. Diagnosticul anatomo-patologic trebuie să fie în concordanță cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății. Subtipurile stabilite sunt: carcinom seros, mucinos, endometrioid, cu celule clare, cu celule tranziționale, mixt și nediferențiat.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea chirurgicală impune o laparotomie exploratorie, efectuată pe linia mediană a abdomenului, cu examinarea minuțioasă a întregii cavități abdominale, realizată în conformitate cu ghidul de clasificare al Federației Internaționale de Obstetrică și Ginecologie (FIGO). Dacă boala apare limitată la nivelul ovarului, în afară de lavajul peritoneal sunt necesare biopsierea peritoneului diafragmatic, a receselor paracolice, a peritoneului pelvin, omentectomia infracolică, și efectuarea de biopsii sau disecția ganglionilor paraaortici și pelvini.

Intervenția chirurgicală trebuie efectuată de un ginecolog oncolog cu instruire adecvată și experiență în tratamentul cancerului ovarian [III, B].

Stadializarea corectă utilizează clasificarea FIGO și AJCC așa cum se arată în Tabelul 1.

Tabelul 1. Stadializarea cancerului ovarian folosind Clasificarea Federației Internaționale de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) și American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Stadiu I	Boală limitată la nivelul ovarului
Ia	Boală limitată la un ovar
Ib	Boală limitată la ambele ovare
Ic	Capsulă ruptă, invadată de tumoră sau lavaj peritoneal pozitiv ^a
Stadiu II	Extensie pelvină
Ila	Invadează uterul sau trompele
Ilb	Invadează alte țesuturi pelvine,
Ilc	Lavaj peritoneal pozitiv, ascită
Stadiu III	Extensie abdominală și/sau limfoganglioni locoregionali
IIla	Metastaze peritoneale microscopice
IIlb	Metastaze peritoneale macroscopice ≤2cm
IIlc	Metastaze peritoneale macroscopice
Stadiul IV	Metastaze la distanță, în afara cavității peritoneale

^a Pentru estimarea prognosticului, incluzând inclusiv ruptura iatrogenă a capsulei

În afară de stadiu obținut în urma intervenției chirurgicale, alți factori de prognostic favorabil stabiliți sunt: volumul tumoral mic (înainte și după operație), vârsta tânără, statusul de performanță bun, tip celular altul decât cel mucinos sau cu celule clare, tumoră bine diferențiată și absența ascitei. Pentru pacientele în stadiu I de boală, gradul de diferențiere scăzut, absența aderențelor, ascita în cantitate minimă, subgrupele a/b versus c și tipul celular altul decât cu celule clare sunt considerate factori de prognostic bun.

Înainte de intervenția chirurgicală și/sau chimioterapie, pacientelor li se recomandă efectuarea unei tomografii computerizată (CT) abdomino-pelvină, radiografie toracică, CA125 seric, o hemoleucogramă completă și teste biochimice pentru evaluarea funcției hepatice și renală. Nu se recomandă utilizarea de rutină a FDG-PET-CT pentru stadializarea inițială a bolii.

Plan de tratament

Alegerea tipului de intervenție chirurgicală și stabilirea necesității chimioterapiei postoperatorii depind de stadiu și de alți factori de prognostic clinico-patologici.

Stadiul incipient de boală; FIGO I și IIa

Intervenția chirurgicală constă în practicarea histerectomiei totale abdominale, salpingo-ooforectomiei bilaterale, omentectomie, biopsii peritoneale incluzând recesurile paracolice și cel puțin biosierea ganglionilor pelvini/para-aortici. La pacientele tinere, care doresc păstrarea fertilității, în cazul localizării unilaterale a tumorii (stadiu I) cu histologie favorabilă, salpingo-ooforectomia unilaterală poate să nu se asocieze cu un risc mare de recurență. Dacă ovarul controlateral nu apare normal la inspecție trebuie efectuată biopsia în pană a acestuia. Tumorile în stadiul I FIGO, cu aderențe dense la alte structuri pelvine, trebuie "suprastadializate" și tratate ca tumori în stadiul II FIGO întrucât rata recurențelor este similară.

Pentru stadiul FIGO Ia/b, tumori bine diferențiate, cu altă histologie decât cu celule clare, este acceptată intervenția chirurgicală ca unică modalitate terapeutică [I, A]. Pentru stadiul FIGO I a/b, slab diferențiat, cu aderențe dense, histologia cu celule clare și pentru stadiile FIGO, Ic și IIa toate gradele se indică intervenția chirurgicală și după stadializarea chirurgicală optimă se recomandă chimioterapie adjuvantă [I, A].

Dacă se optează pentru polichimioterapie, se recomandă trei cicluri de carboplatin [aria de sub curbă (AUC) 5-7 mg/ml/min] + paclitaxel 175 mg/m²/3 h pentru cancerul ovarian incipient [II, B]. În toate celelalte situații se recomandă utilizarea a șase cicluri de carboplatin±paclitaxel.

Boala avansată; stadiile IIb-IIIc FIGO

Intervenția chirurgicală trebuie să includă histerectomia abdominală totală și salpingo-ooforectomia bilaterală cu omentectomie, cu biopsii de stadializare după tehnica descrisă. Efortul chirurgical inițial maximal va fi îndreptat pentru realizarea unei citoreducții optime cu scopul de a nu lăsa pe loc boală reziduală.

Chimioterapia standard recomandată pentru cancerul ovarian avansat, stadiile IIb-IIIc, este reprezentată de admitrarea a 6 cicluri cu carboplatin AUC 5-7 mg/ml/min ± paclitaxel 175 mg/m² la interval de 3 săptămâni. Pacienții trebuie să primească dozele optime de chimioterapie, în funcție de rata filtrării glomerulare (RFG) și greutatea corporală; este descurajată reducerea dozelor la persoanele cu obezitate [III].

Dacă citoreducția maximală inițială nu a fost făcută, va fi luată în considerare chirurgia de citoreducție de interval (interval debulking surgery) la pacientele care răspund la chimioterapie sau prezintă boală staționară [II, B]. Această intervenție va fi în mod ideal realizată după trei cicluri de chimioterapie și va fi urmată de alte trei cicluri de chimioterapie.

Nu există dovada unui beneficiu de supraviețuire pentru chirurgia "second look" la încheierea chimioterapiei la pacienții la care s-a obținut remisiunea completă. Această procedură trebuie luată în considerare doar ca parte a unui studiu clinic. Valoarea citoreducției secundare în cazul unei laparotomii "second look" nu este dovedită.

Chimioterapia intraperitoneală trebuie considerată o opțiune pentru paciente selectate, în centrele care au experiență în acest domeniu.

Chimioterapia neoadjuvantă este o alternativă terapeutică viabilă pentru paciente considerate inițial ca având boală nerezecabilă optimal din cauza unor factori legați fie de tumoră fie de pacientă; totuși, datele existente sugerează că beneficiul de supraviețuire pare a fi inferior celui obținut după o intervenție chirurgicală inițială optimală urmată de chimioterapie adjuvantă.

Boala avansată; stadiul IV FIGO

Pacientele cu neoplasm ovarian stadiu IV pot obține un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea, în urma citoreducției chirurgicale maxime realizată în timpul laparotomiei inițiale [III, B], deși nu există studii randomizate care să clarifice acest lucru.

Pacientele tinere cu status de performanță bun, având ca unică localizare a bolii extra-abdominale prezența revărsatului pleural, metastaze de volum mic și nici o disfuncție majoră de organ, ar trebui luate în discuție pentru intervenția chirurgicală la fel ca pacientele cu stadiu IIb-III FIGO.

Dacă nu este planificată realizarea unei intervenții chirurgicale, diagnosticul trebuie confirmat prin biopsie, iar chimioterapia trebuie administrată conform recomandărilor de mai sus pentru stadiile FIGO IIb-IIIc.

Evaluarea răspunsului

Nivelurile CA125 în timpul chimioterapiei se corelează cu răspunsul tumoral și supraviețuirea [III, A]. Nivelul CA125 va fi determinat la intervale regulate în timpul chimioterapiei (de ex. înaintea fiecărui ciclu de chimioterapie).

Pacientelor care prezentau anomalii pe TC, li se va repeta examinarea după al șaselea ciclu, în afara cazurilor în care există dovezi că boala este refractară; în acest caz examenul CT va fi indicat mai devreme.

Pacientele cu CT normal inițial, nu au nevoie de examinări CT suplimentare dacă nu există semne clinice sau biochimice de progresie a bolii. O examinare CT intermediară după trei cicluri de chimioterapie trebuie considerată la pacientele cu serologia CA125 negativă sau pentru cele la care se are în vedere chirurgia citoreductivă de interval.

Datele curente nu susțin recomandarea de rutină a Tratatamentului de întreținere după 6 cicluri; totuși, datele pentru 12 luni de întreținere cu paclitaxel trebuie discutate cu pacientele, având în vedere ameliorarea semnificativă a supraviețuirii fără progresia bolii [II, C], în special la pacientele cu concentrații scăzute ale CA125 [III, B]. La pacientele cu răspuns parțial (sau CA125 crescut) după șase cicluri, dar la care scăderea CA125 mai continuă, va fi considerată administrarea suplimentară a trei cicluri din aceeași chimioterapie [V, D].

Monitorizare

Urmărirea pacienților cu cancer ovarian presupune realizarea de către medic a unei anamneze detaliată, examen clinic obiectiv incluzând examinarea pelvisului la fiecare 3 luni, în primii 2 ani, la fiecare 4 luni în al treilea an și la 6 luni în al patrulea și al cincilea an sau până când este documentată progresia bolii.

CA125 poate prezice cu acuratețe recurența tumorii [I, A] și trebuie efectuat la fiecare din examinările ulterioare. Nu este clar dacă, diagnosticul precoce al recidivelor pe baza creșterilor valorilor CA125 aduce vreun beneficiu. CT trebuie efectuată în cazul în care există dovezi clinice sau biochimice (CA125) privind progresia bolii.

Boala recurentă

Pacientele care au un interval lung (>1 an) de la tratamentul chirurgical inițial vor fi evaluate pentru rezecția chirurgicală a recidivei [III, A]. Pacientelor cu un interval lung (>6 luni) de la chimioterapia inițială li se va propune o chimioterapie pe bază de platină (carboplatin+paclitaxel, carboplatin+gemcitabină) [I, A]. Pentru pacientele cu un interval liber scurt de la ultima

administrare de chimioterapie și cu a doua recădere sau recăderi ulterioare, va fi considerată chimioterapia paliativă cu doxorubicină lipozomală peghilată, gemcitabină sau topotecan [II,B].

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. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.
2. Bell J, Brady MF, Young RC et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102:432–439.
3. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 480–490.
4. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–1259.
5. du Bois A, Luck H-J, Meier W et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2003; 95: 1320–1329.
6. Fader AN, Rose PG. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2873–2883.
7. Goonewardene TI, Hall MR, Rustin GJ. Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. *Lancet Oncol* 2007; 8: 813–821.
8. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1–8.
9. ICON Collaborators. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505–515.
10. Kavanagh JJ, Pecorelli S, Benedet JL et al. Cancer of the ovary. In Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF (eds): *Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecological Cancers*, 3rd edition. International Federation of Gynecology and Obstetrics 2000; 95–121; http://www.figo.org/docs/staging_booklet.pdf.
11. Markman M, Liu PY, Rothenberg ML et al. Pretreatment CA-125 and risk of relapse in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1454–1458.
12. Markman M, Liu PY, Wilczynski S et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460–2465.
13. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady ME et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1–6.
14. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003; 21:3194–3200.
15. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699–4707.

16. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. Randomized intergroup trial of cisplatin–paclitaxel versus cisplatin–cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:699–708.
17. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489–2497.
18. Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:3919–3926.
19. Rustin GJS, Nelstrop AE, McClean P et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1545–1551.
20. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105–112.
21. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:629–634.
22. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–182.

Cancerul ovarian non-epitelial

Recomandările clinice ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

N. Colombo¹, M. Peiretti¹ & M. Castiglione²

Din partea Grupului de lucru ESMO pentru întocmirea ghidurilor terapeutice

¹Departamentul de ginecologie oncologică, Institutul European de Oncologie, Milano, Italia; ²Institutul de Medicină Socială și Preventivă (ISPM), Universitatea Geneva, Elveția

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv24-iv26, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp118

Incidență

Tumorile non-epiteliale reprezintă aproximativ 10% din toate cancerurile ovariene. Tumorile cu celule germinale (TCG) sunt diagnosticate în principal la subiecte tinere în timp ce tumorile stromale de cordoane sexuale (TSCS) sunt mai frecvente la femeile adulte. TCG reprezintă 5% din totalitatea neoplaziilor ovariene și 80% din tumorile maligne ovariene în preadolescență. Tumorile stromale sunt neoplazii rare care reprezintă aproximativ 3-5% din tumorile maligne ovariene și majoritatea sunt tumori funcționale cu manifestări clinice. Incidența anuală ajustată este 3.7/1000000 și 2.1/1000000 femei pentru TCG și, respectiv, TSCS.

Diagnostic

Simptomele și semnele inițiale ale cancerelor ovariene non-epiteliale sunt de obicei caracterizate de durere pelvină subacută, senzația de presiune pelvină datorată prezenței unei mase pelvine sau neregularități ale ciclului menstrual. Procedurile de diagnostic vor include ultrasonografia pelvină, tomografia computerizată abdomino-pelvină (CT scan), RX toracic și PET-scan pentru cazuri selectate. La pacientele tinere vor fi determinate gonadotropina corionică umană serică (hCG), titrul alfa-fetoproteinei (AFP) și lactat dehidrogenaza (LDH), o hemoleucogramă completă, funcțiile hepatice și renale. Inhibina este secretată de tumorile cu celule de granuloasă și este un marker util pentru această afecțiune. În cazul suspiciunii de gonadoblastom, se va obține un cariotip preoperator la toate fetele înainte de menarhă datorită predilecției acestor tumori de a apare în gonade cu disgenезii.

Diagnosticul definitiv de cancer ovarian non-epitelial necesită un specimen chirurgical. Diagnosticul anatomo-patologic va fi făcut de un anatomopatolog cu pregătire în cancerul ovarian, în acord cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (WHO).

Subtipurile histologice sunt listate în tabelele 1 și 2.

Tabel 1. Clasificarea tumorilor ovariene cu celule germinale

- Disgerminom
- Teratom
 - Imatur
 - Matur
 - Monodermal și înalt specializat
- Tumora de sinus endodermal
- Carcinom embrionar
- Poliembriom
- Coriocarcinom
- Forme mixte

Tabel 2. Clasificarea tumorilor stromale ovariene de cordoane sexuale

- Tumora cu celule stromale-de granuloasă
- Tumori cu celule de granuloasă
 - Tip adult
 - Tip juvenil
- Tumori din grupul tecom-fibrom
 - Tecom
 - Fibrom-fibrosarcom
 - Tumora stromală sclerozantă
- Tumori cu celule Sertoli-Leydig (androblastoame)
 - Tumori cu celule Sertoli
 - Tumori cu celule Leydig
 - Tumori cu celule Sertoli-Leydig
- Ginandroblastom
- Tumora de cordoane sexuale cu tubuli inelari
- Neclasificate

Stadializare și evaluarea riscului

Sistemul de stadializare pentru tumorile non-epiteliale ovariene este în general adoptat după cel utilizat pentru cancerul ovarian epitelial așa cum a fost inițial definit de Federația Internațională de Obstetrică și Ginecologie (FIGO). Chirurgia poate fi făcută prin laparotomie sau, în cazuri selectate, prin laparoscopie. Este necesară o examinare atentă a cavității abdominale. Procedura de stadializare include omentectomia infracolică, biopsia peritoneului diafragmatic, a gutierelor paracolice, a peritoneului pelvin, și lavaje peritoneale. Limfadenectomia sistematică nu este cerută; nu există un consens asupra acesteia. Disecția ganglionilor limfatici este cerută doar în cazul că se constată ganglioni patologici. O stadializare chirurgicală minuțioasă pentru tumorile de sinus endodermal nu este indicată întrucât toți pacienții necesită chimioterapie. Pentru tumorile stromale evaluarea retroperitoneală nu este obligatorie datorită incidenței foarte reduse a metastazelor retroperitoneale în stadii precoce [III, A]. La pacientele cu celule de granuloasă trebuie practicat un curetaj endometrial pentru a exclude un cancer uterin concomitent. Tumorile cu celule Sertoli-Leydig sunt cel mai adesea cu grad redus de malignitate, deși ocazional o

variantă puțin diferențiată poate să se comporte mai agresiv. În mod tipic tumorile produc androgeni, și virilizarea clinică este notată la 70-85% dintre paciente.

Salpingo-ooforectomia unilaterală cu păstrarea ovarului contralateral și a uterului este acum considerată drept tratamentul chirurgical adecvat la pacientele cu TCG, chiar în cazurile cu boala avansată, datorită sensibilității acestor tumori la chimioterapie, și nu este necesară biopsia sistematică ovariană unde ovarul contralateral este macroscopic normal. Chirurgia conservatoare pare de asemenea adecvată la pacientele tinere cu tumori stromale în stadiul I. La pacientele în postmenopauză și la pacientele cu boala în stadiu avansat sau interesare ovariană bilaterală, vor fi efectuate histerectomia abdominală și salpingo-ooforectomia bilaterală cu o stadializare chirurgicală atentă.

Stadiul este cel mai important factor de prognostic stabilit până în prezent pentru TSCS și diferite articole au raportat că pacientele cu boala avansată au o rată de supraviețuire semnificativ mai redusă.

Pentru TCG stadiul este de asemenea un factor de prognostic important, deși datorită chimiosensibilității chiar stadiile avansate pot avea un prognostic bun.

Plan de tratament

Stadiul precoce de boală; FIGO I-IIa

Tumori cu celule germinale. Majoritatea TCG (60-70%) sunt diagnosticate într-un stadiu precoce. Pacientele în stadiul I au un prognostic excelent (supraviețuire pe termen lung fără semne de boală la aproximativ 90%) și, după stadializare chirurgicală adecvată, foarte adesea un tratament adjuvant ulterior nu este necesar. De aceea, pacientele cu teratom imatur stadiul I sau disgerminom pur stadiul I pot fi tratate prin chirurgie singură. Toate pacientele cu tumoră de sinus endodermal stadiul I sunt tratate cu chimioterapie adjuvantă. Datele din literatura de limbă engleză arată că cea mai utilizată combinație de chimioterapie este bleomicină, etoposid și cisplatin (BEP) [III, A].

Tumori stromale de cordoane sexuale. Majoritatea TSCS (60-95%) sunt în stadiul I în momentul diagnosticului. Pacientele în stadiul I au un prognostic excelent (supraviețuire pe termen lung fără semne de boală la aproximativ 90%). Selecția pacienților cu TSCS în stadiu precoce pentru orice tratament postoperator este controversată. În prezent beneficiul relativ al chimioterapiei adjuvante trebuie încă demonstrat. Unii autori sugerează terapia adjuvantă pentru pacientele cu TSCS stadiul Ic cu index mitotic înalt. În această situație, chimioterapia bazată pe platină este tratamentul de elecție [II-III].

Boala avansată; stadiile IIb-IV FIGO

Tumori cu celule germinale. Pacientele cu boală avansată vor fi supuse unei chirurgii de citoreducție (debulking) care să îndepărteze cât mai mult posibil din tumora macroscopică, dar fără proceduri extensive având în vedere gradul înalt de chimiosensibilitate al acestor tumori. Regimurile bazate pe platină au fost tratamentul de elecție în ultima decadă pentru TCG, și regimul BEP a devenit cel mai larg utilizat. Durata optimă a terapiei este încă dezbătută, însă în general mulți investigatori recomandă trei cicluri de BEP pentru boala complet rezecată și patru cicluri la pacientele cu boală reziduală macroscopică [III, A]. Deși disgerminoamele sunt foarte sensibile la radioterapie, nu există dovezi care să susțină utilizarea radioterapiei adjuvante la TCG în stadii avansate.

Tumori stromale de cordoane sexuale. Chirurgia de citoreducție (debulking), ori de câte ori poate fi făcută, rămâne cel mai eficient tratament pentru tumorile cu celule de granuloasă metastatice sau recurente. Chimioterapia pe bază de platină este în mod curent utilizată pentru pacienții cu TSCS avansate sau recidivate, cu o rată globală de răspuns de 63-80%. Există date limitate privind utilitatea chimioterapiei la paciente cu tumori Sertoli-Leydig persistente, dar au fost raportate răspunsuri la paciente cu boala măsurabilă. Regimul BEP 3-6 cicluri este recomandat pentru chimioterapia adjuvantă postoperatorie și la pacienții cu TSCS recurente. Taxanii au demonstrat o activitate interesantă în TSCS cu un profil de toxicitate favorabil [III, A]. Combinațiile între taxani și

platină constituie un candidat rațional pentru tratările viitoare. Există puține dovezi pentru utilizarea hormonoterapiei și a radioterapiei și aceste modalități vor fi restrânse la cazuri selectate.

Evaluarea răspunsului

Markerii tumorali serici (hCG, AFP, LDH, CA 125 și inhibina) pot fi corelați cu acuratețe cu răspunsul tumoral în cursul chimioterapiei. Cele mai comune și utile modalități de evaluare a răspunsului la chimioterapie la pacientele cu boală măsurabilă sunt tomografia computerizată pentru abdomen, pelvis și torace (în cazuri de suspiciune de metastaze pulmonare) și ultrasonografia pelvină.

Urmărire

Aproximativ 75% din recurențele TCG apar în primul an după tratamentul inițial; cel mai comun sediu este cavitatea peritoneală și mai rar ganglionii limfatici retroperitoneali.

În contrast, natura indolentă a TSCS cu o tendință de recurență tardivă (timp median până la reșută se aproximativ 4-6 ani), necesită urmărire îndelungată. Unele rapoartări au descris recăderi la >20 ani (până la 37 ani) după diagnostic. Sedii comune de recurență sunt abdomenul superior (55-70%) și pelvisul (30-45%).

Vizitele de urmărire trebuie să includă anamneza, examenul fizic cu examinarea pelvisului și markeri tumorali la fiecare 3 luni pentru primii 2 ani, și la fiecare 6 luni în anii 3-5 sau până când este documentată progresia. Ultrasonografia pelvină va fi făcută la fiecare 6 luni la pacientele care au avut o chirurgie conservatoare de păstrare a fertilității, în timp ce examenul CT al abdomenului și pelvisului este de obicei făcut anual.

Notă

Nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A, D] utilizate de Societatea Americană de Oncologie Clinică sunt date în paranteze pătrate. Enunțurile fără notă sunt considerate ca practica clinică standard de experții ESMO.

Bibliografie

1. Young RC, Knapp RC et al. Cap 33 cancer de ovario: cancer, principios y practica de oncologia. In Vincent T (ed.), Devita, 2nd edition. Barcelona: Salvat 1988; 1008–1018.
2. Merino MJ, Jaffe G. Age contrast in ovarian pathology. *Cancer* 1993; 71 (Suppl): 537–544.
3. Horn-Ross PL, Whittemore AS et al. Collaborative Ovarian Cancer Group, 1992 characteristics relating to ovarian cancer risk. Collaborative analysis of 12 US case-control studies. VI. Nonepithelial cancers among adults. *Epidemiology* 1992; 3: 490–495.
4. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD et al. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cells tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 231–238.
5. Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa-cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981; 11: 261–274.
6. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. *Cancer* 1993; 71: 1581–1590.
7. Zhang M, Cheung MK, Shin JY et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 396–400.
8. Kurman RJ, Scardino PT, Waldmann TA et al. Malignant germ cell tumors of the ovary and testis: an immunohistologic study of 69 cases. *Ann Clin Lab Sci* 1979; 9: 462–466.
9. Obata NH, Nakashima N, Kawai M et al. Gonadoblastoma with dysgerminoma in one ovary and gonadoblastoma with dysgerminoma and yolk sac tumor in the contralateral ovary in a girl with 46XX karyotype. *Gynecol Oncol* 1995; 58:

124–128.

10. Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA. Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1997; 28: 1387–1395.

11. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B et al. Granulosa cell tumor of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 50–55.

12. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex-cord stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 55: S62–S72.

13. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister GD et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598–606.

14. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA et al. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 131–137.

15. Williams SD, Blessing JA, Hatch KHomesley HD. Chemotherapy of advanced ovarian dysgerminoma: trials of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1950–1955.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv24-iv26, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp118

Cancerul de col uterin

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

C. Haie-Meder¹, P. Morice² & M. Castiglione³

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice *

¹Department of Radiology,

²Surgery Service, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

³Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Geneva, Geneva, Switzerland

*Correspondența 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: Ianuarie 2008.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv27–iv28, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp119

Incidență

Incidența anuală a cancerului de col uterin (cancer cervical) în Uniunea Europeană este 13,2/100.000, iar mortalitatea este 5,9/100.000.

Diagnostic

Diagnosticul patologic ar trebui bazat pe examinarea unei biopsii chirurgicale și raportat în conformitate cu clasificarea WHO.

Stadializare

Procedurile utilizate pentru stadializare includ examinare ginecologică, hemogramă și analize biochimice (inclusiv teste funcționale renale și hepatice). IRM este superioară față de TC în ceea ce privește evaluarea extensiei tumorale, dar cele două metode sunt echivalente în ceea ce privește evaluarea invaziei limfoganglionare. Ca urmare, IRM abdominală și pelviană este preferabilă tomografiei computerizate [III, A]. Pentru depistarea leziunilor metastatice se poate face și TC toracică. Dozarea SCC poate fi utilă pentru monitorizarea pacientelor cu carcinom epidermoid, atunci când valoarea este crescută înainte de inițierea tratamentului. Evaluarea invaziei limfoganglionare prin limfadenectomie pelviană și paraaortică este opțională, iar utilitatea PET este în curs de investigare.

Cel mai frecvent se folosește clasificarea FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique), bazată pe examinarea clinică.

Tratament

Este obligatorie stabilirea strategiei terapeutice de către o echipă multidisciplinară, în funcție de volumul și extensia tumorii.

Stadiul FIGO IA1

Tratamentul standard constă în conizație cu margini libere sau histerectomie simplă (metoda se alege în funcție de vârsta pacientei) [III, B]. În caz de invazie limfovasculară se recomandă practicarea limfadenectomiei pelviene [III, B]. La pacientele cu afectare nodală tratamentul standard include și chimioradioterapie concomitentă [I, B].

Stadiul FIGO IA2

Tratamentul chirurgical este standard. Opțiunile sunt conizație sau trahelectomie (la pacientele tinere) și histerectomie simplă/radicală în restul cazurilor [III, B]. Este obligatorie limfadenectomia pelviană [III, B]. În caz de invazie a limfoganglionilor pelvieni tratamentul standard include și chimioradioterapie concomitentă [I, B].

Stadiul FIGO IB1

Pentru aceste paciente nu există tratament standard. Opțiunile sunt intervenția chirurgicală, iradierea externă asociată cu brahiterapie, sau tratament combinat (operație și iradiere) [III, B].

Intervenția chirurgicală standard presupune efectuarea histerectomiei radicale, ooforectomiei bilaterale (opțional) și limfadenectomiei pelviene. În caz de tumoră cu prognostic excelent se poate lua în considerare intervenția conservatoare. Tratamentul combinat constă de obicei din brahiterapie preoperatorie urmată după 6-8 săptămâni de intervenție chirurgicală. La pacientele cu invazie limfoganglionară tratate chirurgical sau cu tratament combinat, tratamentul standard presupune adăugarea chimioradioterapiei concomitente [I, B].

Stadiul FIGO IB2-IVA

Tratamentul standard este chimioradioterapia concomitentă [I, A]. Această modalitate terapeutică este superioară radioterapiei singure în ceea ce privește controlul local al bolii, rata de recurențe metastatice, intervalul liber de boală și supraviețuirea, având însă toxicitate (gastrointestinală și hematologică) mai mare [I, A]. Beneficiile par a fi mai mici la pacientele cu

boală avansată, stadiul III și IVA, comparativ cu pacientele cu boală stadiul IB2-IIA/B. În cadrul regimurilor de chimioradioterapie, folosirea asocierilor pe bază de săruri de platină rămâne standard. Iradierea externă se combină cu brahiterapia, iar durata totală a tratamentului nu ar trebui să depășească 55 zile [III, B]. Practicarea histerectomiei extrafasciale este opțională.

Folosirea chimioterapiei neoadjuvante rămâne controversată, fiind în curs de investigare în cadrul unui studiu condus de EORTC (55994).

Stadiul FIGO IVB

Este posibilă obținerea unor beneficii în urma folosirii unor regimuri de chimioterapie pe bază de săruri de platină [III, B].

Tratamentul bolii recurente (local sau la distanță)

Pentru majoritatea pacientelor opțiunea standard este chimioterapia paliativă. În cazuri selectate se poate face excizie chirurgicală largă (de obicei exentrajie) și radioterapie.

Monitorizare

Se recomandă examinare clinică, examinare ginecologică și efectuarea de frotiuri Papanicolau (atenție la modificările specifice care apar la pacientele iradiate) la intervale de 3 luni în primii 2 ani, 6 luni în următorii 3 ani și ulterior anual [III, 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. Arbyn M, Raifu AO, Autier P et al. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007; 18: 1708–1715.
2. Bipat S, Glas AS, van der Velden J et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 59–66.
3. Bolli JA, Salvat J, Sarrazin R et al. Squamous cell carcinoma antigen: clinical utility in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 169–173.
4. Winter R. Conservative surgery for microinvasive carcinoma of the cervix. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24: 433–436.
5. Benedet JL, Anderson GH. Stage IA carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 1052–1059.
6. Gaducci A, Sartori E, Maggino T et al. The clinical outcome of patients with stage Ia1 and Ia2 squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Cooperation Task Force (CTF) study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 513–516.

7. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535–540.
8. Dargent D. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 370–374.
9. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781–786.
10. Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E et al. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 1600–1608.
11. Lukka H, Hirte H, Fyles A et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer—a meta-analysis. *Clin Oncol* 2002; 14: 203–212.
12. Girinsky T, Rey A, Roche B et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1051–1056.
13. Keys HM, Bundy TM, Stehman FB et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 343–353.
14. Timotheadou E, Gore ME. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2419–2421.
15. Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevidis E et al. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and metaanalysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 24–38.
16. Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynaecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 413–419.
17. Kew FM, Cruickshank DJ. Routine follow-up after treatment for a gynaecological cancer: a survey of practice. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 380–384.

Carcinomul endometrial

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și urmărire

M. M. Baekelandt¹ & M. Castiglione²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice *

¹Department of Gynecological Oncology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway;

²Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Geneva, Geneva, Switzerland

*Correspondența 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: Octombrie 2007, ultima actualizare Octombrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii19–ii20.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv29–iv31, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp120

Incidență

Incidența anuală a carcinomului endometrial în Uniunea Europeană este 16/100.000 femei (interval 13-24). Mortalitatea este 4-5/100.000. Riscul de a dezvolta carcinom endometrial la un moment dat în cursul vieții este 1,7-2%, iar în majoritatea țărilor dezvoltate incidențele ajustate în funcție de vârstă continuă să crească.

Diagnostic

Stabilirea diagnosticului de carcinom endometrial necesită confirmare histopatologică. Raportarea trebuie realizată în conformitate cu clasificarea patologică WHO. Aproximativ 80% din cancerle endometriale sunt de subtip endometroid. Alte subtipuri sunt carcinomul seros (5-10%), cu celule clare (1-5%), mucinos, mixt, epidermoid, cu celule tranziționale și nediferențiat. Carcinosarcomul endometrial este considerat un subtip aparte, cu prognostic rezervat, al carcinomului endometrial.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea carcinomului endometrial este chirurgicală. Manevrelor absolut necesare pentru o stadializare corectă sunt prelevarea de lichid peritoneal sau lichid de lavaj în vederea evaluării citologice, explorarea atentă a întregii cavități abdominale și a limfoganglionilor pelvieni și paraaortici, precum și efectuarea histerectomiei totale cu salpingo-ooforectomie bilaterală. În cazurile cu risc crescut se recomandă adeseori limfadenectomie retroperitoneală și omentectomie (pentru carcinoamele seroase), cu toate că influența acestor manevre asupra supraviețuirii este controversată [III, B].

Cel mai utilizat sistem de stadializare este cel adoptat de Federația Internațională de Ginecologie și Obstetrică (FIGO), prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1. Stadializarea cancerului endometrial conform sistemului FIGO.

Stadiul I	Tumoră nu depășește uterul
Ia	Tumora nu depășește endometrul
Ib	Tumora invadează mai puțin de jumătate din grosimea miometrului
Ic	Tumora invadează mai mult de jumătate din grosimea miometrului

Stadiul II	Tumora invadează colul uterin
IIa	Este invadată numai porțiunea glandulară a endocolului
IIb	Este invadată stroma colului uterin
Stadiul III	Tumora depășește uterul
IIIa	Tumora invadează seroasa și/sau anexele și/sau citologia peritoneală este pozitivă
IIIb	Tumora invadează vaginul
IIIc	Tumora diseminează la nivelul limfoganglionilor pelvieni sau paraaortici
Stadiul IV	Tumora invadează organele din vecinătate sau metastazează
IVa	Tumora invadează vezica urinară și/sau mucoasa intestinală
IVb	Metastaze (inclusiv diseminare la nivelul limfoganglionilor intraabdominali sau inghinali)

Gradul de diferențiere

În caz de carcinom endometrial ar trebui precizat gradul de diferențiere histologică, după cum urmează:

- G1, ≤ 5% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă
 - G2, 5-50% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă
 - G3, > 50% din volumul tumoral este reprezentat de proliferare solidă non-epidermoidă, fără organizare sub formă de morulă
- Identificarea unor atipii nucleare evidente, neconcordante cu gradul structural, conduce la creșterea gradului cu 1 (G1→G2 sau G2→G3).
 - Înainte de intervenția chirurgicală pacientele trebuie investigate prin examinare ginecologică (inclusiv ecografie transvaginală), hemoleucogramă și teste funcționale hepatice și renale. Pentru identificarea diseminării extrauterine se poate face TC de evaluare a abdomenului și limfoganglionilor retroperitoneali. Cea mai bună modalitate de diagnosticare a extensiei locale și locoregionale a bolii este IRM cu substanță de contrast [1, A]. Nu există însă o metodă optimă, preoperatorie sau intraoperatorie (secțiune la gheață), de determinare a riscului individual. În până la 25% din cazuri diagnosticul histologic stabilit preoperatoriu prin biopsie endometrială (subtipul și gradul tumorii) este diferit de diagnosticul stabilit în urma evaluării histologice finale.
 - Factori independenți de prognostic sunt stadiul chirurgical FIGO, gradul histologic, profunzimea invaziei în miometru, subtipul histologic, diametrul tumoral, invazia limfovaculară, invazia stromei endocervicale și vârsta pacientei.
 - Aproximativ 75% din paciente au boală stadiul I în momentul diagnosticului și pot fi încadrate în trei categorii de risc (în funcție de probabilitatea de recurență și de supraviețuire):
 - Risc scăzut – stadiu Ia/Ib, grad 1 sau 2, subtip histologic endometroid
 - Risc intermediar:
 - stadiu Ic, grad 1 sau 2, subtip histologic endometroid
 - stadiu Ia/Ib, grad 3, subtip histologic endometroid
 - Risc crescut:
 - stadiu Ic, grad 3, subtip histologic endometroid
 - stadiu Ia/Ib/Ic, carcinom seros, cu celule clare, microcelular, sau nediferențiat.

Strategie terapeutică

Tipul intervenției chirurgicale și al tratamentului postoperatoriu depinde de stadiul bolii și de alți factori de risc clinico-patologici.

Stadiul I

- (i) Risc scăzut: nu este necesar tratament adjuvant.
- (ii) Risc intermediar: radioterapia pelviană adjuvantă reduce semnificativ riscul de recurență pelviană/vaginală, însă nu influențează supraviețuirea (OS) [I, A]. La pacientele cu vârsta ≥ 60 ani, tumoră G1/G2 cu invazie profundă, sau tumoră G3 cu invazie superficială, rata de recurență locoregională este $> 15\%$, astfel încât se recomandă efectuarea radioterapiei adjuvante [II, B].
- (iii) Risc crescut: pentru un control locoregional mai bun al bolii se recomandă radioterapie pelviană. Comparativ cu radioterapia adjuvant, chimioterapia adjuvantă pe bază de săruri de platină crește semnificativ supraviețuirea (OS) și intervalul fără progresia bolii (PFS) [I, A].

Stadiul II

- Stadiul IIa: tratamentul este similar cu cel pentru stadiul I.
- Stadiul IIb: histerectomie radicală extinsă, salpingo-ooforectomie bilaterală și limfadenectomie. La pacientele tratate prin histerectomie extrafascială, sau la cele cu risc crescut (definit conform criteriilor prezentate la stadiul I) se recomandă radioterapie pelviană adjuvantă (cu sau fără radioterapie intravaginală).
- Tratamentul adjuvant cu progestative la pacientele cu cancer endometrial stadiu incipient nu crește supraviețuirea, astfel încât nu este recomandat [I, A].

Stadiile III și IV

- La pacientele cu status de performanță bun se poate face tratament chirurgical de citoreducție maximală.
- Tratamentul pacientelor cu boală stadiul III diagnosticată numai prin citologie peritoneală pozitivă este similar cu cel al pacientelor cu boală stadiul I sau II, fiind individualizat în funcție de datele clinico-patologice.
- Radioterapia pelviană crește controlul local al bolii.
- Agenți cu eficacitate dovedită în monochimioterapie sunt cisplatin, carboplatin, antracicline și paclitaxel.
- Combinația cisplatin/doxorubicină/paclitaxel (administrată cu suport hematologic) crește semnificativ PFS și OS comparativ cu asocierea cisplatin/doxorubicină, dar totodată are toxicitate mai mare, astfel încât este mai greu acceptată de pacienți [I, A].
- Combinația cisplatin/doxorubicină crește semnificativ PFS și OS la pacientele cu boală reziduală stadiul III/IV comparativ cu iradierea întregului abdomen asociată cu administrarea unei doze mai mari la nivel pelvian (en. pelvic boost) [I, A].
- Când toxicitatea tratamentului reprezintă o problemă, se poate lua în considerare combinația carboplatin/paclitaxel [III, B].
- Dozele, numărul de cicluri de chimioterapie și evaluarea răspunsului sunt similare cu cele recomandate în cazul cancerului ovarian avansat.
- Progestativele (ex. medroxiprogesteron acetat 200 mg/zi) sunt active împotriva tumorilor care exprimă receptori steroidieni (de obicei leziunile G1 sau G2) [III, B].

Monitorizare

Majoritatea recurențelor se produc în primii 3 ani după finalizarea tratamentului, astfel încât de obicei se recomandă evaluări la intervale de 3-4 luni prin anamneză, examinare fizică și examinare ginecologică. În cursul anilor 4 și 5 se recomandă monitorizare la intervale de 6 luni, iar ulterior anual. Monitorizarea nu pare a influența supraviețuirea. Însă dat fiind faptul că un număr

semnificativ de recurențe sunt izolate la nivelul vaginului sau pelvisului, scopul principal al monitorizării ar trebui să fie depistarea precoce și când este posibil tratamentul curativ al acestora. Nu s-a dovedit că folosirea de rutină a investigațiilor imagistice sau efectuarea periodică a frotiurilor Papanicolau ar aduce vreun beneficiu.

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. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–718.
2. Chan JK, Wu H, Cheung MK et al. The outcomes of 27 063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 282–288.
3. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 463–468.
4. Chan JK, Urban R, Cheung MK et al. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11 433 patients. *Cancer* 2007; 109: 2454–2460.
5. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1506–1519.
6. Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005; 63: 834–838.
7. Lukka H, Chambers A, Fyles A et al. Adjuvant radiotherapy in women with stage I endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 361–368.
8. Høgborg T, Rosenberg P, Kristensen G et al. A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation and chemotherapy in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): Abstr 5503.
9. Martin-Hirsch PPL, Jarvis GG, Kitchener HC. Lilford. Progestagens for endometrial cancer (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 1999 (Issue 4); CD001040.
10. Lambrou NC, Gómez-Marián O, Mirhashemi R et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with stage III and stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 653–658.
11. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14: 441–448.

12. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159–2166.

13. Randall ME, Brunetto G, Muss HB et al. Whole abdominal radiotherapy versus combination doxorubicin–cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36–44.

Cancerul esofagian

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și urmărire

M. Stahl¹ & J. Oliveira²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice *

¹Department of Medical Oncology and Centre of Palliative Care, Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany;

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 Septembrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—*Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii21–ii22.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv32–iv33, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp121

Incidență

Incidența anuală a cancerului esofagian în Uniunea Europeană este de ≈4,5 cazuri/100.000 (în total ≈43.700 cazuri), iar mortalitatea este ≈3,5/100.000 (în total ≈39.500 cazuri).

Diagnostic

Diagnosticul ar trebui stabilit după efectuarea unei biopsii endoscopice, iar rezultatele evaluării histologice ar trebui raportate în conformitate cu criteriile WHO. Carcinoamele cu celule mici ar trebui diferențiate de carcinoamele epidermoide/adenocarcinoame și tratate corespunzător.

Stadializare

Procedurile de stadializare ar trebui să includă examinare clinică, hemogramă, teste funcționale hepatice și renale, endoscopie (inclusiv evaluarea porțiunii superioare a tractului digestiv și a tractului respirator, în caz de carcinom epidermoid) și TC toracică și abdominală. La candidații pentru tratament chirurgical ar trebui efectuată esofagograma și ecografia endoscopică, cu ajutorul cărora se evaluează stadiul T (și N) al tumorii și se obțin informațiile necesare pentru planificarea intervenției chirurgicale [II, B]. Tomografia cu emisie de pozitroni (PET), atunci când este disponibilă, poate fi utilă pentru identificarea metastazelor oculte și pentru clarificarea diagnosticului în cazul suspiciunilor de recurență [II, B].

În cazul adenocarcinoamelor local-avansate (T3/T4) ale joncțiunii eso-gastrice, care infiltrază cardia, efectuarea unei laparotomii ajută la excluderea prezenței metastazelor peritoneale [II, B].

Pentru a putea alege tratamentul local este important localizarea tumorii să fie clar specificată: esofag cervical, esofag intratoracic, joncțiune eso-gastrică (EGJ) [IV, C].

Stadiul se stabilește în conformitate cu sistemul TNM-AJCC.

Tratament

Este obligatorie planificarea de la început a tratamentului în cadrul unei echipe interdisciplinare.

Intervenția chirurgicală este considerată tratament standard numai la pacienți operabili atent selecționați, cu tumori localizate. Pentru carcinomul epidermoid localizat la nivel intratoracic se recomandă esofagectomia transtoracică cu două câmpuri de rezecție [III, C]. Pentru tumorile localizate la nivelul esofagului cervical nu există tratament standard. În cazul adenocarcinoamelor, extensia intervenției chirurgicale reprezintă încă subiect de dezbatere.

Comparativ cu tratamentul chirurgical singur, adăugarea radioterapiei preoperatorii (cu sau fără radioterapie postoperatorie) nu conduce la creșterea supraviețuirii [I, A]. Ca urmare, această strategie terapeutică nu este recomandată.

Deși o metaanaliză și un studiu clinic recent de fază III au indicat faptul că administrarea chimioradioterapiei înainte de operație conferă un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea, nu este clar care pacienți (în funcție de stadiul bolii, localizarea tumorii, tipul histologic al tumorii) beneficiază de această strategie terapeutică [I, B], iar metoda pare a crește mortalitatea postoperatorie.

Pentru toate tipurile de cancer esofagian există dovezi care indică obținerea unui beneficiu clinic atunci când pacienților li se administrează chimioterapie neoadjuvantă, cele mai bune rezultate obținându-se în caz de adenocarcinom. Pacienții cu adenocarcinom al esofagului inferior/EGJ pot fi tratați cu chimioterapie neoadjuvantă și adjuvantă [I, B].

Despre eficacitatea chimioradioterapiei adjuvante există date limitate, cu excepția adenocarcinoamelor esofagului inferior/EGJ tratate prin excizie limitată.

Tratamentul bolii limitate (Tis-T2 N0-1 M0)

În stadiile incipiente de cancer (Tis-T1a N0) tratamentul de elecție este intervenția chirurgicală. Rezecția endoscopică a mucoasei esofagiene este în curs de evaluare.

Tratamentul chirurgical este considerat standard pentru cancerurile esofagiene epidermoide localizate (T1-2 N0-1), cu toate că în caz de invazie a limfoganglionilor regionali supraviețuirea pe termen lung nu depășește 25%.

În cazul pacienților inoperabili sau care nu doresc operația, chimioradioterapia este superioară radioterapiei singure [I, A].

Pentru adenocarcinoamele localizate tratamentul standard este chimioterapia neoadjuvantă.

Tratamentul bolii extinse (T3-T4 N0-1 M0 sau T1-4 N0-1 M1)

În aceste stadii intervenția chirurgicală singură nu reprezintă tratamentul standard deoarece chiar și în cazurile M0 rezecția tumorală completă nu este posibilă în ≈30% din tumorile pT3 și ≈50% din tumorile pT4. Mai mult, chiar și după rezecție tumorală completă supraviețuirea depășește rareori 20%.

Carcinomul epidermoid

Pacienții cu boală local-avansată beneficiază de chimioterapie neoadjuvantă și mai ales de chimioradioterapie neoadjuvantă, studii clinice de fază III arătând că ambele modalități terapeutice cresc ratele de rezecție tumorală completă, ameliorează controlul local al bolii și astfel cresc supraviețuirea [II, B]. Chimioradioterapia preoperatorie pare însă a crește mortalitatea postoperatorie. Dată fiind rata înaltă de remisiune completă, chimioradioterapia definitivă cu

monitorizare atentă și intervenție chirurgicală de salvare în caz de recurență poate fi luată în considerare ca tratament definitiv pentru tumorile esofagiene local-avansate (în special pentru cele situate în treimea superioară a esofagului), această abordare fiind susținută de rezultatele recente ale unui studiu clinic francezesc (FFCD 9102) și ale unui studiu german (Stahl 2005) [I, B].

Adenocarcinomul

În prezent nu este clar dacă asocierea radioterapiei conduce la creșterea supraviețuirii comparativ cu chimioterapia neoadjuvantă singură și nici cum pot fi identificați pacienții care nu obțin beneficii în urma intervenției chirurgicale.

Cu toate acestea, la pacienții cu astfel de tumori o strategie terapeutică ce poate fi luată în considerare constă în chimioradioterapie (cisplatin/5-FU și RT 50 Gy) urmată de tratament chirurgical [II, B].

În funcție de starea clinică, la pacienții cu cancer esofagian metastatic pot fi luate în considerare diferite opțiuni de tratament paliativ. O variantă preferabilă este brahiterapia în doză unică, deoarece aceasta ameliorează pe termen lung disfagia mai bine și cu mai puține complicații decât montarea unui stent metalic la nivelul zonei de stenoză [I, B].

Chimioterapia este indicată ca și tratament paliativ numai la pacienți selectați [III, B].

Evaluarea răspunsului la tratament

Răspunsul se evaluează de obicei prin monitorizarea simptomatologiei, esofagogramă, endoscopie (cu prelevare de biopsii) și tomografie computerizată.

În centrele cu experiență obținerea răspunsului la tratament poate fi prezisă devreme prin utilizarea PET.

Monitorizare

Cu excepția pacienților care ar putea fi candidați pentru intervenție chirurgicală de salvare după efectuarea chimioradioterapiei definitive, nu există dovezi că monitorizarea periodică influențează prognosticul. În timpul vizitelor de monitorizare ar trebui discutate problemele legate de simptomatologie, nutriție, sau diferite aspecte psihosociale [IV, D].

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. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481–488.
2. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006; 354: 496–507.
3. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1167–1174.

4. Fiorca F, Di Bona D, Schepis F et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925–930.
5. 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.
6. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–2317.
7. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005; 92: 1976–1983.
8. Gebski V, Burmeister B, Smithers BM et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 226–234.
9. Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 130a (Abstr 519).

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 studiul 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 tromboembolism 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.

Cancerul pancreatic

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

S. Cascinu¹ & S. Jelic²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Department of Medical Oncology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italy;

²Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

*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 August 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii25–ii26.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv37–iv40, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp123

Incidență

În Europa, cancerul pancreatic este pe locul 10 ca frecvență, reprezentând ≈2,6% din toate cazurile de cancer și pe locul 8 ca și cauză de mortalitate prin cancer, cu ≈65.000 decese anual. La bărbați, incidența anuală variază între 8,7 (est) și 7,3 (nord și vest) la 100.000 locuitori, iar la femei între 5,7 (nord) și 4,5 (est). Incidența ajustată în funcție de vârstă este cu ≈50% mai mare la bărbați decât la femei. Incidența crește brusc odată cu vârsta, de la 1,5/100.000 pentru intervalul 15-44 ani la 55/100.000 pentru populația > 65 ani. Cancerul pancreatic este unul din cancerelor cu mortalitatea cea mai mare, decesul prin această boală înregistrându-se la >95% din persoanele afectate.

Diagnostic

Există trei subtipuri histologice de cancer pancreatic. Adenocarcinomul ductal infiltrativ reprezintă 90%, iar restul de 10% este reprezentat de carcinomul cu celule acinare (în cazul acestui subtip producția excesivă de lipază poate conduce la apariția sindromului de liponecroză metastatică, care include zone de necroză la nivelul țesutului adipos periferic, eozinofilie și poliartralgi) și pancreatoblastomul (întâlnit predominant la copii). În > 90% din cancerelor pancreatice există mutații ale oncogenei K-ras, fapt care împiedică utilizarea terapeutică a agenților care blochează EGFR.

Cancerul pancreatic este rareori depistat precoce. Ca urmare, nu există programe adecvate de screening.

Prezentarea clinică este cu icter în cazul tumorilor localizate la nivelul capului pancreasului și cu durere în cazul celor localizate la nivelul corpului sau cozii pancreasului. În până la 10% din cazuri prima manifestare clinică este debutul recent al diabetului zaharat. Un alt prim semn de neoplasm pancreatic poate fi apariția pancreatitei, în special la pacienții vârstnici la care nu există o cauză evidentă a acestei boli (ex. litiază biliară, abuz de alcool). O altă manifestare importantă a cancerului pancreatic este scăderea ponderală.

În prezent, modalitatea imagistică standard pentru diagnosticarea și stadializarea cancerului pancreatic este TC spirală. Pe lângă evaluarea tumorii primare, metoda se utilizează pentru a identifica invazia tumorală sau tromboza în segmentele peripancreatice ale vaselor mari, precum și pentru depistarea metastazelor hepatice sau la distanță, a hipertrofiei limfoganglionilor peripancreatici sau regionali, a invaziei structurilor retroperitoneale și a diseminării

intraperitoneale. În anumite situații pot fi obținute informații suplimentare prin IRM sau laparoscopie.

În cazul în care se suspectează prezența cancerului pancreatic, diagnosticul poate fi stabilit și prin colangio-pancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP). De exemplu, dacă un pacient prezintă icter obstructiv și la evaluarea TC nu se evidențiază o formațiune tumorală, utilizarea ERCP are atât rol diagnostic cât și terapeutic. Colangio-pancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) oferă în plus detalii anatomice tridimensionale ale zonei și informații despre prezența/absența invaziei vasculare.

În prezent, rolul PET/TC în evaluarea pacienților cu cancer pancreatic este în curs de evaluare. În cazul tumorilor de mici dimensiuni, ecografia endoscopică (EUS) s-a dovedit superioară față de TC, motiv pentru care această metodă poate fi utilizată în cazul programelor de screening familial. De asemenea, EUS se poate folosi pentru a realiza aspirația cu ac subțire de la nivelul regiunilor suspecte, urmată de evaluarea citologică a materialului recoltat. Utilitatea diagnostică a markerilor tumorali precum CA19-9 este limitată (acest marker nu este specific pentru cancerul pancreatic, iar persoanele care nu exprimă antigenul Lewis nu pot sintetiza CA19-9), însă aceștia se dozează adeseori la început pentru a putea fi utilizați în cursul tratamentului și monitorizării ulterioare. În caz de tumoră nerezecabilă sau când este planificat un tratament preoperatoriu este obligatorie confirmarea patologică a diagnosticului de cancer. La pacienții care pot fi operați nu este necesară efectuarea de biopsii, recomandarea fiind a se evita inclusiv biopsia transcutanată preoperatorie. Sub ghidaj ecografic sau TC se pot preleva biopsii de la nivelul leziunilor metastatice.

Stadializare și evaluarea riscului

Riscul de apariție a cancerului pancreatic este crescut semnificativ (de 18 ori) la persoanele care au o rudă de gradul I cu această boală. Cancerul pancreatic este asociat cu mai multe sindroame genetice, cu sunt sindromul de pancreatită ereditară, cancerul colorectal ereditar non-polipozic, melanomul ereditar atipic cu mole multiple, mutațiile BRCA2 (responsabile în principal pentru cancer ovarian/mamar) și sindromul Peutz-Jeghers.

Cel mai frecvent se utilizează sistemul TNM dezvoltat de AJCC-UICC (Tabelul 1). Stadiile cancerului pancreatice sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 1. Sistemul TNM elaborat de AJCC (American Joint Committee on Cancer) pentru stadializarea cancerului pancreatic.

Categoriile T	
Tx	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Tumora primară nu a fost identificată
Tis	Carcinom in situ (foarte puține tumori sunt depistate în acest stadiu)
T1	Tumora are diametrul ≤ 2 cm și nu depășește pancreasul
T2	Tumora are diametrul > 2 cm și nu depășește pancreasul
T3	Tumora a invadat țesuturile peripancreatice, fără a invada vasele mari
T4	Tumora invadează vasele mari
Categoriile N	
Nx	Limfoganglionii regionali nu pot fi evaluați
N0	Nu există invazie a limfoganglionilor regionali (limfoganglionii din vecinătatea pancreasului)
N1	Există invazie a limfoganglionilor regionali
Categoriile M	
Mx	Prezența metastazelor nu poate fi evaluată
M0	Tumora nu a diseminat la nivelul limfoganglionilor aflați la distanță sau la alte organe
M1	Există metastaze

Tabelul 2. Stadiile cancerului pancreatic.

Stadiul 0 (Tis, N0, M0)	Tumora este limitată la straturile superficiale de celule ductale pancreatice și nu a invadat țesuturile mai profunde. Nu există diseminare extrapancreatică.
Stadiul IA (T1, N0, M0)	Tumora are diametrul ≤ 2 cm și nu depășește pancreasul. Nu există invazie a limfoganglionilor regionali sau aflați la distanță.
Stadiul IB (T2, N0, M0)	Tumora are diametrul > 2 cm și nu depășește pancreasul. Nu există invazie a limfoganglionilor regionali sau aflați la distanță.
Stadiul IIA (T3, N0, M0)	Tumora depășește pancreasul, fără a invada vasele mari. Nu există invazie a limfoganglionilor regionali sau aflați la distanță.
Stadiul IIB (1-3, N0, M1)	Tumora este în totalitate intrapancreatică sau depășește pancreasul, fără a invada vasele mari. Există invazie a limfoganglionilor regionali.
Stadiul III (T4, orice N, M0)	Tumora depășește pancreasul și invadează vasele mari. Poate exista sau nu invazie a limfoganglionilor regionali.
Stadiul IV (orice T, orice N, M1)	Există metastaze.

Tabelul 3. Clasificarea cancerului pancreatic în funcție de rezecabilitate.

Rezecabil	Tumora este localizată la nivelul pancreasului (sau a invadat numai imediata vecinătate a acestuia) și poate fi extirpată în totalitate.
Local-avansat nerezecabil	Tumora a invadat extensiv vasele mari sau țesuturile peripancreatice, astfel încât rezecția chirurgicală completă a acesteia nu este posibilă, deși nu există metastaze. Ar trebui intervenit chirurgical numai pentru ameliorarea simptomelor sau a complicațiilor precum obstrucția ductului biliar sau ocluzia intestinală.
Metastatic	Tumora a diseminat la alte organe, astfel încât intervenția chirurgicală este indicată numai pentru ameliorarea simptomelor sau a complicațiilor precum obstrucția ductului biliar sau ocluzia intestinală.

Modalitatea imagistică preferată pentru stadializare este tomografia computerizată. IRM nu este superioară TC, iar PET este în curs de evaluare și în prezent nu ar trebui recomandată ca metodă de stadializare. De obicei se recomandă și efectuarea unei radiografii toracice, însă scintigrafia osoasă nu este necesară deoarece incidența metastazelor osoase în momentul diagnosticului este foarte redusă.

În $\approx 25\%$ din cazuri efectuarea laparoscopiei poate conduce la depistarea unor metastaze peritoneale și hepatice de mici dimensiuni, fapt care modifică strategia terapeutică. Această abordare poate fi recomandată în cazul tumorilor voluminoase localizate în hemiabdomenul stâng, sau atunci când se dorește administrarea unui tratament neoadjuvant.

Însă din punct de vedere practic extensia cancerului pancreatic se poate determina cu precizie numai în timpul operației. Ca urmare, se preferă de obicei utilizarea unui sistem mai simplu de stadializare, care să precizeze dacă tumora pare a fi sau nu rezecabilă.

La pacienții operați radical prognosticul depinde de extensia intervenției și de statusul marginilor de rezecție. Stadializarea patologică are rol prognostic major. Alți factori de prognostic, cu rol mai puțin definit, sunt caracteristicile biologice ale tumorii (ex. gradul de ploidie). De mare importanță este experiența centrului medical în cadrul căruia se administrează tratamentul.

Strategie terapeutică

Există două abordări terapeutice ale cancerului pancreatic. Prima este cu caracter curativ și constă în intervenție chirurgicală radicală la pacienții cu boală precoce, în principal stadiul I și uneori stadiul II. A doua are caracter paliativ, de ameliorare a numeroaselor manifestări neplăcute cauzate de acest tip de cancer. Este posibil a se defini strategii terapeutice în funcție de stadiul bolii.

Stadiul I

Tratamentul standard pentru acești pacienți este rezecția pancreatică radicală. Procedura de elecție în caz de tumoră a capului pancreatic este reprezentată de pancreato-duodenectomie cu conservarea pilorului; o alternativă este procedura Whipple modificată, care conservă atât pilorul cât și porțiunea distală a stomacului. Metoda chirurgicală folosită cel mai frecvent în cazul tumorilor localizate la corpul/coada pancreasului este pancreatectomia distală, asociată de obicei cu splenectomie. Pe baza rezultatelor a două studii clinice randomizate se pot recomanda 6 cicluri de monochimioterapie adjuvantă cu 5-fluorouracil (5-FU) sau gemcitabină. Date oferite de o metaanaliză recentă (care a inclus studii clinice randomizate ce au evaluat diferite tipuri de tratament adjuvant) arată radioterapia în combinație cu 5-FU poate fi recomandată în caz de rezecție R1.

Stadiul IIA

Majoritatea tumorilor în stadiul IIA sunt nerezecabile; totuși, pancreatectomia poate fi considerată tratament standard atunci când este fezabilă, iar în caz contrar pacienții pot beneficia de bypass paliativ al obstrucției tractului biliar (pentru tumorile capului de pancreas) și/sau bypass paliativ al ocluziei intestinale (pentru tumorile corpului/cozii pancreasului). Acești pacienți ar trebui încurajați să participe la studii clinice care evaluează diferite tipuri de tratament neoadjuvant.

Indicațiile de chimioterapie sigură sau în combinație cu radioterapie sunt similare cu cele pentru stadiul I.

Stadiul IIB și III

Majoritatea tumorilor în stadiul IIB sau III sunt nerezecabile din cauza invaziei vaselor mari. În aceste situații s-a utilizat de obicei chimioradioterapia. O alternativă terapeutică a fost sugerată de analiza retrospectivă a 181 pacienți incluși în studii GERCOR. De fapt, la pacienții cu status de performanță bun tratați cu gemcitabină la care boala nu a progresat după 3 luni de tratament s-a obținut o creștere a supraviețuirii dacă s-a folosit chimioradioterapia.

Stadiul IV

O alegere bună este reprezentată de tratamentul cu gemcitabină. Asocierea gemcitabinei cu alți agenți citotoxici, cum ar fi 5-FU, irinotecan, cisplatin și oxaliplatin, nu conduce la o creștere a supraviețuirii; un studiu clinic a arătat o ameliorare a supraviețuirii când s-a administrat gemcitabină în asociere cu capecitabină, dar rezultatul nu a fost confirmat ulterior. La pacienții tineri cu status de performanță bun se poate opta pentru tratamentul cu gemcitabină și derivați de platină, pe baza unei metaanalize ce a inclus studii randomizate în care au fost utilizate aceste medicamente. O altă posibilitate terapeutică este asocierea dintre gemcitabină și erlotinib, medicament aprobat recent de FDA și EMEA pe baza unui studiu clinic randomizat condus de NCI Canada. Însă rolul acestei combinații în tratamentul cancerului pancreatic metastatic este discutabil, având în vedere creșterea foarte redusă a supraviețuirii (cu aproximativ 2 săptămâni) și

costurile ridicate ale medicației. În prezent nu există dovezi care să susțină utilizarea cetuximabului sau bevacizumabului la pacienții cu cancer pancreatic.

Pentru pacienții care progresează după linia întâi de tratament nu există un regim standard de chimioterapie. În cazul celor cu status de performanță bun ar trebui luată în considerare includerea într-un studiu clinic.

Tratamentul paliativ

Icterul este o manifestare clinică frecventă (70-80%) când cancerul este localizat la capul pancreasului. În cazul tumorilor nerezecabile procedura recomandată este plasarea endoscopică a unui stent, aceasta având o rată mai redusă a complicațiilor comparativ cu montarea transcutanată și o rată de succes similară, însă cu durată mai mică a spitalizării. La pacienții cu speranță de viață > 3 luni sunt preferabile stenturile metalice, care produc mai rar complicații (obstrucția stentului) decât stenturile din material plastic. Obstrucția duodenală este întâlnită la < 5% din pacienții cu cancer pancreatic, în timp ce obstrucția porțiunii distale a stomacului este ceva mai frecventă în evoluția bolii. În acest context chimioterapia și radioterapia nu sunt eficiente. Uneori, obstrucția proximală poate fi tratată prin folosirea unui stent metalic expandabil. Rolul gastroenterostomiei profilactice rămâne controversat. De fapt, numai 13-15% din pacienți ajung să necesite gastroenterostomie; aceasta nu este o procedură standard, dar reprezintă o opțiune rezonabilă în cazuri selectate. Durerea severă trebuie tratată cu opioide. În general se administrează morfină. De obicei se preferă calea orală. Căile parenterale de administrare trebuie luate în considerare la cei care prezintă tulburări de deglutiție sau obstrucție gastrointestinală. Uneori este indicată blocada plexului celiac, în special la pacienții care nu tolerează analgezicele opioide. Rata de răspuns la tratamentul antalgic este 50-90% și durata răspunsului este cuprinsă între 1 lună și 1 an.

Evaluarea răspunsului la tratament și monitorizarea

La fiecare ciclu de chimioterapie trebuie urmărită toxicitatea tratamentului, iar răspunsul la tratament ar trebui evaluat la intervale de 2 luni. În caz de boală metastatică, obiectivarea beneficiului clinic și dozarea CA19-9 sunt metode utile de monitorizare a evoluției bolii. Investigațiile imagistice (ex. TC) sunt indicate în principal în caz de boală local-avansată, pentru a exclude prezența metastazelor și a permite includerea radioterapiei în planul terapeutic.

Vindecarea nu este posibilă nici chiar dacă recurențele sunt diagnosticate precoce, astfel încât trebuie discutat cu pacienții și pus la punct un program de monitorizare care să evite stresul emoțional și costurile inutile. Când înainte de operație nivelul CA19-9 este crescut, acest marker poate fi dozat la fiecare 3 luni în primii 2 ani, iar la fiecare 6 luni se poate face o tomografie computerizată. Este însă important de reținut că depistarea precoce a recurențelor nu oferă nici un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea.

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. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 67–91.
3. IchiKawa T, Haradome H, Hachiya et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: preoperative assessment with helical CT versus dynamic MR imaging. *Radiology* 1997; 202: 655–662.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1200–1210.
5. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267–277.
6. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1372–1381.
7. Huguet F, Andre T, Hammel P et al. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25: 326–331.
8. Burris HA, 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.
9. Cunningham D, Chau I, Stocken C et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2005; 3 (4 Suppl): 312.
10. Hermann R, Bodoky G, Ruhstaller T et al. Gemcitabine plus capecitabine versus gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2212–2217.
11. Heinemann V, Boeck S, Hinke A et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 28: 8–82.
12. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960–1966.
13. Rykowski JJ, Hilgier M. Efficacy of neurolytic celiac plexus block in varying locations of pancreatic cancer: influence on pain relief. *Anesthesiology* 2000; 92: 347–354.

Carcinomul hepatocelular

Recomandări ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

S. Jelic¹

Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv41–iv45, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp124

Incidența

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă a cincia neoplazie ca frecvență la sexul masculin și a opt neoplazie ca frecvență în rândul femeilor. Incidența în UE este de 8,29/100.000 locuitori. Zonele geografice ca Asia sau Africa Sub-Sahariană în care se înregistrează o rată crescută a infecției cu virusuri hepatitice înregistrează incidențe ale carcinomului hepatocelular de până la 120/100.000 locuitori. Carcinomul hepatocelular este de 4-8 ori mai frecvent în rândul bărbaților, mai ales în rândul celor cu afectare hepatică (hepatită B, hepatită C, ciroză alcoolică). Infecția cronică cu virus hepatitic B la un pacient cu ciroză, crește de 1000 de ori riscul de carcinom hepatocelular. 5-30% din pacienții purtători de infecție cu HCV dezvoltă hepatopatie cronică, aproximativ 30% progresează spre ciroză, iar din aceștia 1-2% pe an dezvoltă carcinom hepatocelular. Coinfecția cu HBV crește în plus riscul. Consumul de alcool dublează riscul de CHC la pacienții cu infecție HCV. Vârsta media la diagnostic este între 50-60 de ani. În Asia și Africa vârsta la diagnostic este substanțial mai mică, boala apărând în a patra și a cincia decadă de viață.

Supraveghere

Pacienții cu risc crescut de apariție a carcinomului hepatocelular trebuie să fie referiți pentru a intra în programe de supraveghere. Pacienții cu risc crescut sunt toți pacienții care suferă de ciroză hepatică și infecție cu HBV, pacienții cu HBV care nu au ciroză hepatică, dar prezintă concentrații crescute de ADN viral, pacienții cu hepatită cu virus C și ciroză alcoolică, precum și alți pacienți cu afecțiuni mai rare. Supravegherea constă în efectuarea ecografiei hepatice la interval de 6-12 luni, asociată sau nu cu dozarea AFP, cu scopul de a depista precoce CHC, atunci când sancțiunea terapeutică este reprezentată de intervenția chirurgicală cu intenție curativă [II, B]. În ciuda urmăririi corecte a acestor pacienți, nu sunt date care să ateste că acest diagnostic precoce al leziunilor se traduce într-o ameliorare a supraviețuirii, iar pacienții cu ciroză hepatică au opțiuni terapeutice limitate.

Diagnostic

În 75% din cazuri tumorile sunt multifocale în momentul diagnosticului. Diagnosticul este de obicei stabilit în urma anamnezei, examenului fizic, metodelor imagistice (ultrasonografie, RMN, CT care evidențiază masa tumorală cu aspect sugestiv pentru hepatocarcinom) și eventual valorilor crescute ale AFP (AFP \geq 400ng/ml); aceasta este crescută în numai 50-75% din cazuri. Dacă ecografic este descoperită o formațiune care ridică suspiciunea de CHC, se recomandă efectuarea altor investigații imagistice pentru a stadializa leziunea, dar sensibilitatea de detecție a leziunilor mici este încă scăzută. Adăugarea la TC standard a încă unei faze arteriale crește numărul de noduli diagnosticați, dar la pacienții cu noduli de ciroză hepatică sensibilitatea de depistare a HCH este scăzută. Sensibilitatea generală a IRM este similară cu cea a TC trifazic, dar la pacienții cu noduli de ciroză hepatică, specificitatea și sensibilitatea IRM este mai bună. Confirmarea diagnosticului se face prin examen biptic sau examen citologic după aspirație cu ac subțire. Valoarea crescută a AFP $>$ 400ng/ml poate fi utilizată în locul examenului citologic pentru diagnosticul hepatocarcinomului în cazul pacienților cu ciroza hepatică și leziune hepatică focală hipervasculară ($>$ 2 cm) obiectivată prin cel puțin o metoda imagistica. În cazul pacienților cu

formațiuni tumorale hepatice potențial rezecabile și AFP >400ng/ml se va indica intervenția chirurgicală și fără confirmare histopatologică preoperatorie. Orice deteriorare a funcției hepatice la pacienții suferinzi de ciroză hepatică de orice etiologie, trebuie să ridice suspiciunea de CHC.

Dimensiunea leziunilor și prezența sau nu a cirozei hepatice pot influența secvențialitatea testelor utilizate pentru diagnosticul CHC. Leziunile suspecte mai mici de 1 cm, trebuie monitorizate ecografic la 3-6 luni. Nodulii cu dimensiuni între 1-2 cm apăruți la pacienți cu ciroză hepatică, trebuie investigați prin cel puțin 2 metode imagistice (CT trifazic, ecografie sau MRI cu substanță de contrast). Dacă două metode imagistice arată imagini tipice de CHC, nodulul trebuie interpretat ca leziune neoplazică; dacă nu leziunea trebuie fie biopsiată, fie extirpată, alegerea fiind la latitudinea medicului. Nodulii mai mari de 2 cm, cu caracteristici clare de CHC, ca și orice leziune asociată cu valori crescute > 400ng/ml ale AFP, sau creșterea în dinamică a AFP nu necesită biopsiere ci ar trebui considerate ca și CHC confirmat.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea necesită efectuarea unei radiografii pulmonare (eventual TC torace) și a unui examen TC abdominal (eventual RMN). Necesitatea altor investigații imagistice, în scopul localizării altor tumori trebuie efectuate în funcție de contextul clinic. Tumora trebuie stadializată conform criteriilor sistemului AJCC / TNM, deși aceasta pare a avea o valoare prognostică mai scăzută decât clasificarea CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) și clasificarea BCLC. Varianta fibrolamelară nu este asociată cu ciroza și are un prognostic mai bun.

La pacienții care sunt candidați pentru transplant hepatic, este utilă determinarea scorului MELD.

Pacienții cu ciroza hepatică Child-Pugh C sunt candidați doar pentru tratament simptomatic. Pacienții cu ciroză hepatică stadiul Child-Pugh A și stadiu B cu caracteristici favorabile, trebuie evaluați pentru a beneficia de modalitățile specifice de tratament ale CHC. Pentru varianta de CHC fibrolameral se recomandă tratamentul local deoarece nu este documentat nici un regim chimioterapic sau nici un agent biologic care să se dovedească activ.

Planul de tratament

Planul de tratament trebuie conceput în funcție de extensia bolii, pattern-ul de creștere tumoral, rezerva funcțională hepatică și statusul de performanță al pacientului.

Tumorile localizate, rezecabile (T1, T2,T3 chiar și unele din tumorile T4; N0; M0)

Tratamentul standard este reprezentat de rezecția chirurgicală (hepatectomie parțială) în cazul pacienților fără ciroza hepatică [II, A]. Ulterior nu este indicată efectuarea chimioterapiei adjuvante. Cu toate acestea, rezecția este posibilă doar la 5% dintre pacienții diagnosticați cu CHC și în absența unor criterii dimensionale clare se recomandă ca dimensiunea tumorii până la care se poate practica rezecția să fie de 5 cm.

În cazul pacienților care suferă de ciroză hepatică, rezecția chirurgicală sau transplantul pot fi indicate în funcție de rezerva funcțională hepatică și de existența unui donator de la care se poate preleva un volum hepatic adecvat. Numai 5% dintre pacienții cu CHC sunt candidați pentru transplant hepatic. La acești pacienți supraviețuirea la 5 ani este de 75%. Transplantul hepatic trebuie să se efectueze în conformitate cu Criteriile Standard de la Milano, iar actualmente nu există recomandări definitive în ceea ce privește extinderea criteriilor originale, dar acest subiect este în continuă dezbateră.

Tumorile localizate,dar nerezecabile (unele din tumorile T2, T3 și T4; N0; M0)

La acești pacienți trebuie luată în considerare hepatectomia totală urmată de transplant hepatic [II, A] Ablajia locală poate fi folosită ca unică modalitate de tratament sau ca punte până la realizarea transplantului hepatic.

Opțiunile în ceea ce privește ablația locală includ:

- chemoembolizare transarterială (TACE) pentru pacienții cu rezervă funcțională adecvată și CHC multifocal ce nu prezintă invazie intravasculară, sau răspândire extrahepatică. Principiul metodei TACE presupune injectarea intraarterială a unor agenți citotoxici ca Doxorubicina și/sau Cisplatin și/sau Mitomicin în artera hepatică, urmată de introducerea locală de Lipiodol, spumă hemostatică și microsferă degradabile [II, A].
- alcoolizarea percutană (PEI) pentru pacienții cu mai puțin de 3-4 noduli tumorali cu dimensiuni de maxim 5cm [III, B].
- ablația prin radiofrecvență percutană, de asemenea pentru tumori < 5cm și/sau mai puțin de 4 noduli. Eficiența acestora este superioară alcoolizării percutane.

Alte opțiuni sunt reprezentate de:

- Studii de fază II au dovedit că sorafenibul induce răspuns la 8% și determină boală stabilă la 41% dintre pacienți. Următorul studiu de fază III, care a inclus pacienți cu ciroză hepatică Child-Pugh A a arătat o creștere a supraviețuirii cu 2,8 pentru tratamentul cu sorafenib comparativ cu placebo [II, A] ceea ce face ca sorafenibul să reprezinte prima opțiune în ceea ce privește tratamentul sistemic
- includerea într-un trial clinic
- BSC
- Chimioterapia sistemică nu trebuie inclusă în standardul de tratament dar poate fi luată în discuție, în colaborare cu pacientul, dacă local nu sunt disponibile alte opțiuni terapeutice. Regimurile chimioterapice conținând antracicline au o rată de răspuns de 10% și nu aduc beneficii în ceea ce privește supraviețuirea. Se pot administra dacă valoarea bilirubinei este normală și există rezervă funcțională adecvată. Combinațiile cu Cisplatin, îmbunătățesc rata de răspuns dar nu aduc beneficii în ceea ce privește supraviețuirea în comparație cu tratamentul suportiv [III, C]. Regimul PIAF (Cisplatin, Interferon alfa, Doxorubicină și 5 fluorouracil) este greșit de toxicitate substanțială. Combinația cisplatin/doxorubicin va dispărea fiind înlocuită de administrarea de sorafenib.
- Inhibitori de tirozinkinază ca Sunitinib sau Erlotinib (ultimul în monoterapie sau în asociere cu bevacizumab) s-au dovedit activi, dar pentru moment utilitatea lor este rezervată studiilor clinice prospective. Nu este recomandat a se utiliza alți agenți împotriva CHC în afara studiilor clinice.

Tumorile avansate (orice T; N+; M1)

Pentru tumorile avansate nu există un standard terapeutic, iar posibilitățile terapeutice trebuie individualizate la fiecare pacient în parte. Sorafenibul, includerea în studii clinice, chimioterapia sistemică, sau BSC sunt opțiuni terapeutice de luat în considerare. Singura opțiune terapeutică pentru pacienții cu ciroză hepatică Child B/C este tratamentul suportiv.

Evaluarea răspunsului

La unii pacienți poate fi dificilă evaluarea răspunsului după tratamentul sistemic din cauza faptului că frecvent CHC este o boală multifocală din momentul diagnosticării. Răspunsuri clare, în conformitate cu criteriile RECIST sunt rare. Studiile publicate privind răspunsul la diferite regimuri chimioterapice trebuie interpretate cu atenție. Endpoint-uri ca DFS și OS pot fi obținute numai prin studii randomizate. Evaluarea răspunsului după terapiile locale este încă în stadiul de discuții. Controlul tumorii trebuie evaluat atât imagistic cât și prin estimarea beneficiului clinic.

Prevenție

Studii recente au arătat că tratamentul antiviral împotriva HCV poate reduce semnificativ riscul de apariție a CHC. Este anticipat că prin implementarea pe scară largă a vaccinării împotriva hepatitei B, incidența CHC va scădea.

Urmărire

Pacienții la care s-a practicat rezecția cu scop curativ trebuie monitorizați la fiecare 3-6 luni prin determinarea AFP și metode imagistice timp de 2 ani, deoarece o minoritate din pacienți mai poate beneficia de tratament curativ în momentul recidivei. Indicația administrării tratamentului antiviral/tratament cu IFN pentru pacienții cu hepatita cronică C sau B, se realizează în funcție de gradul afectării hepatice (hepatită/ciroză), precum și de statusul replicativ viral. Pentru restul pacienților, se urmărește prevenirea și/sau tratamentul decompensării hepatice.

Pacienții la care s-a practicat transplant renal, trebuie monitorizați în centre specializate. Tratamentul post-transplant include administrarea de corticosteroizi, ciclosporină și tacrolimus. Pacienții trebuie urmăriți lunar în primele 6 luni, apoi o dată la 3 luni până la 1 an, apoi la 6 luni în următorul an, iar ulterior anual. Investigațiile imagistice trebuie repetate atunci când este necesar. Monitorizările au scopul de a ajusta dozele de medicamente, de a diagnostica precoce eventualele infecții produse de imunosupresiei, de a diagnostica precoce rejecția de organ sau disfuncționalitatea transplantului, precum și a unei eventuale a doua neoplazii legate de administrarea medicației imunosupresoare. Dacă a fost inițiată, terapia antivirală ar trebui continuată.

Tabelul 1. Stadializarea TNM

T1	Tumora solitară fără invazie vasculară
T2	Tumora solitară cu invazie vasculară sau multiple tumori <5cm
T3	Multiple tumori mai mari de 5cm sau tumoră care invadează un ram principal al VP sau Vene hepatice
T4	Tumoră cu invazie directă în structurile adiacente, altele decât vezica biliară sau cu perforația peritoneului visceral
N0	Fără invazie ganglionară
N1	Invazia limfoganglionilor regionali
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze extrahepatice
Grupare pe stadii	
Std I	T1 N0 M0
Std II	T2 N0 M0
Std IIIA	T3 N0 M0
Std IIIB	T4 N0 M0
Std IIIC	Tx N1 M0
Std IVB	Tx Nx M1

Sistemele de clasificare ca CLIP și BCLC care includ stadializarea cirozei hepatice pot avea valoare predictivă și prognostică la pacienții cu CHC. Sistemul BCLC (Barcelona clinic liver cancer) care include și stadializarea Okuda poate fi mai util decât clasificarea TNM în ceea ce privește managementul pacienților, deoarece ține cont de stadiul tumorii, de funcția hepatică și de starea generală a bolnavului.

Tabelul 2 Clasificarea CLIP

Parametrul Child - Pugh	Scor
A	0
B	1
C	2
Morfologia tumorală	
Nodul solitar și extensie tumorală <50% din parenchim	0
Multinodular și extensie tumorală <50% din parenchim	1
Masivă și extensie tumorală >50% din parenchim	2
AFP	
<400ng/ml	0
>400ng/ml	1
Macroinvazie vasculară	
absentă	0
prezentă	1

Scorul CLIP este între 0 și 6 (Clip 0-0puncte, Clip 1-1 punct.....)

Tabelul 3 Clasificarea Child-Pugh a severității bolii hepatice

Parametru	Puncte acordate		
	1	2	3
Ascita	absentă	usoară	moderată
Bilirubina, mg/ dl	≤2	2-3	>3
Albumină, g/ dl	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Timpul de protrombina (sec)	1-3	4-6	>6
INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatie	absentă	Gradul 1-2	Gradul 3-4

Un scor de 5-6 este considerat grad A (boala compensată); un scor de 7-9 puncte indică un grad B (funcție hepatică semnificativ alterată); un scor de 10-15 puncte indică un grad C (boală decompensată)

Tabelul 4. Sistemul de Stadializare BCLC (Barcelona clinic liver cancer) pentru carcinomul hepatocelular.

Stadiul BCLC	PST	Statusul tumoral		Statusul funcțional hepatic
		Stadializarea Tumorii	Stadializare a Okuda	
Stadiu A CHC incipient	0			
A1	0	Tumoare unică<5 cm	I	Nu există hipertensiune portală, valori normale ale bilirubinei
A2	0	Tumoră unică<5 cm	I	Hipertensiune portală, valorile normale ale bilirubinei
A3	0	Tumoră unică<5 cm	I	Hipertensiune portală și valori anormale ale bilirubinei
A4	0	3 tumori <3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
Stadiu B	0	Boală	I-II	Child-Pugh A-B

CHC Intermediar		multinodulară de dimensiuni mari		
Stadiul C CHC Avansat	1-2*	Invazie vasculară sau răspândire extrahepatică	I-II	Child-Pugh A-B
Stadiu D CHC terminal	3-4†	Oricare	III†	Child-Pugh C†

Stadiul A și B: Trebuie îndeplinite toate criteriile

Stadiul C: Cel puțin unul dintre criterii, *PST 1-2, sau invazie vasculară sau răspândire extrahepatică

Stadiul D: Cel puțin unul dintre criterii, PST 3-4 sau stadiul III Okuda /child-Pugh C

Tabelul 5. Stadializarea sistemică Okuda a carcinomului hepatocelular

	Puncte acordate	
	0	1
Dimensiunea tumorii	<50% din parenchimul hepatic	>50% din parenchimul hepatic
Ascită	Nu	Da
Albumină (g/dl)	≥3	<3
Bilirubină	<3	≥3

Stadiu I Okuda 0 puncte, Stadiu II 1-2 puncte, Stadiu III 3-4 puncte

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. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741–749.
2. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S et al. Randomised trial of effects of interferonalpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051–1055.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
4. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019–1021.
5. Leung TWT, Patt YZ, Lau W-Y et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1676–1681.
6. Bergsland EK, Venook AP. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 357–361.
7. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
8. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F et al. Hepatocellular carcinoma: a worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 962–972.
9. Sitzmann JV, Abrams R. Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment. *Ann Surg* 1993; 217:149–154.

10. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N et al. Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma – an impossible metaanalysis? *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 11–126.
11. Tanaka K, Nakamura S, Numata K et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998; 82: 8–85.
12. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229: 790–799.
13. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233: 652–659.
14. Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ et al. Appraisal of transplantation for malignant tumors of the liver with special reference to early stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 60–67.
15. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 171–174.
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New Engl J Med* 2008; 359(4): 378–390.
17. Yeo W, Mok TS, Zee B et al. A randomized phase III study of doxorubicin vs cisplatin/interferonalpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(20): 1532–1538.
18. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171.
19. Vogl T, Zangos S, Balzer J et al. Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. *Rofo* 2007; 179(11): 1113–1126.
20. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925–929.
21. Curley SA, Izzo F, Ellis LM et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232: 381–391.

Cancerul de colon

Recomandări ESMO pentru diagnostic, tratament adjuvant și monitorizare

E. J. D. Van Cutsem¹ & J. Oliveira²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice*

¹Digestive Oncology Unit, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium;

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

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv49–iv50, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp126

Incidența

În anul 2006, în Europa s-au înregistrat 412.000 cazuri noi de cancer colorectal, ceea ce reprezintă 12,9% din totalul neoplaziilor. Cancerul colorectal a fost responsabil pentru 217.400 decese, reprezentând 12,2% din decesele prin cancer.

Diagnostic

Diagnosticul adenocarcinomului colonic necesită confirmare histopatologică obținută cu ajutorul colonoscopiei/sigmoidoscopiei. Trebuie specificați factorii de risc, inclusiv predispoziția familială sau ereditară, localizarea și evaluarea histologică a tumorii.

Stadiul bolii și evaluarea riscului

Stadializarea furnizează informații importante, cu valoare prognostică, relevante pentru alegerea terapiei adecvate și identificarea pacienților cu metastaze rezecabile.

Stadializarea preoperatorie necesită examen clinic complet, hemogramă, teste funcționale hepatice și renale, dozarea antigenului carcino-embrionar (CEA), radiografie pulmonară sau preferabil TC torace, TC abdominal și colonoscopia întregului intestin gros (este necesară repetarea postoperatorie a colonoscopiei în cazul în care părțile proximale ale colonului nu au fost accesibile vizualizării preoperatorie).

Stadializarea patologică trebuie efectuată în conformitate cu cerințele sistemului TNM 2002, cu adăugarea opțională a stadializării Dukes modificată.

Factorii de risc pentru cancerul colorectal sunt reprezentați de antecedentele familiale, polipoza adenomatoasă familială (FAP), FAP atenuată (AFAP), cancerul colorectal ereditar non-polipozic (HNPCC), antecedentele personale de cancer sau adenom colorectal, colita ulcerativă cronică și boala Crohn.

Pronostic

Ratele de supraviețuirea au fost publicate folosind date din Registrul Național de Cancer SEER US; au fost urmăriți 199.363 pacienți diagnosticați în perioada 1 ianuarie 1991-31 decembrie 2000, stadializați conform AJCC ediția 6. Supraviețuirea la 5 ani (luând în considerare numai mortalitatea prin cancer colorectal) a fost de 65,2%, iar datele pentru fiecare stadiu în parte sunt următoarele: stadiu I 93,2%, stadiu IIa 84,7%, stadiu IIb 72,2%, stadiu IIIa 83,6%, stadiu IIIb 64,1%, stadiu IIIc 44,3%, stadiu IV 8,1%. O altă analiză, bazată pe datele din US Cancer Center, incluzând 50.042 pacienți diagnosticați între 1987 și 1993 arată o supraviețuire de 59,8% pentru stadiul IIIa, 42% pentru stadiul IIIb și 27,3% pentru stadiul IIIc.

Tratament

Intervenția chirurgicală reprezintă principala modalitate de tratament la pacienții cu cancer de colon. Scopul principal al acesteia este rezecția largă a tumorii primare și a tuturor limfoganglionilor locoregionali. Este obligatorie realizarea unei intervenții chirurgicale optime, de

către un chirurg experimentat, specializat în operații la nivelul colonic. Trebuie să se realizeze disecția unui număr adecvat de limfoganglioni (cel puțin 12), iar marginile de rezecție trebuie să fie libere. Rezecțiile laparoscopice oferă aceleași rezultate comparativ cu laparotomia și sunt grefate de mai puține morbidități postoperatorii, dar trebuie efectuate de chirurghi experimentați în acest tip de intervenții.

Chimioterapia adjuvantă este recomandată pentru stadiile T1-4, N1-2, M0 (adică stadiul III, C1-3 Dukes modificat). Tratamentul chimioterapic adjuvant la pacienții cu stadiul III, prelungește semnificativ intervalul liber de boală (DFS) și supraviețuirea (OS) [I, A]; beneficiul absolut în ceea ce privește supraviețuirea este de 15%. Chimioterapia adjuvantă trebuie luată în considerare în cazuri selectate la pacienți cu N0, și anume la cei cu risc crescut de recidivă. Studiul Quasar efectuat în Marea Britanie, a randomizat postoperatoriu pacienți neselectați (mai ales stadiul II) care fie au primit chimioterapie pe bază de 5 fluorouracil (5-FU) -cel mai frecvent în asociere cu leucovorin - sau nu au primit nici un tratament; s-a obținut un beneficiu mic, dar semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea la cei care au urmat tratament adjuvant.

Analiza pe subgrupe, în studii randomizate, pentru pacienți stadiul II, care au primit 5-FU/leucovorin sau 5-FU/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX) a arătat de asemenea un beneficiu în ceea ce privește DFS la pacienții cu risc crescut. Printre cei mai cunoscuți factori de risc pentru pacienții cu cancer de colon stadiul II se numără: T4, adenocarcinomul slab diferențiat/carcinom nediferențiat, invazia vasculară, invazia vasculară limfatică, invazia perineurală, obstrucția sau perforația tumorală la prezentare, mai puțin de 12 ganglioni regionali examinați și valoarea crescută a antigenului carcino-embriionar la prezentare [II, B].

Date recente arată posibilul efect detrimental al chimioterapiei cu 5-FU la pacienții cu neoplasm de colon stadiu II cu instabilitate a microsateleților (MSI). De aceea este important să se determine statusul MSI la pacienții cu stadiu II. Pacienții cu stadiul II, fără factori de risc supraadăugați nu trebuie să primească tratament adjuvant chimioterapic.

Chimioterapia adjuvantă standard constând în administrarea de fluoropirimidine, a demonstrat beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește supraviețuirea [I, A].

Opțiuni de tratament adjuvant sunt regimurile infuzionale cu 5FU/LV, cu sau fără oxaliplatin și capecitabina cu sau fără oxaliplatin. Capecitabina s-a dovedit cel puțin la fel de eficientă și mai puțin toxică decât 5FU/LV administrat în bolus [I, A].

Combinăția 5-FU/LV cu oxaliplatin ameliorează semnificativ DFS-ul la pacienții cu stadiul II și III și risc crescut, și de asemenea, îmbunătățește supraviețuirea globală în stadiul III comparativ cu 5FU/LV [I].

Combinăția dintre fluoropirimidine și oxaliplatin a devenit standardul terapeutic pentru pacienții cu neoplasm de colon stadiul III, apti să tolereze această schemă terapeutică [A]. Durata recomandată a tratamentului adjuvant este de 6 luni, iar tratamentul trebuie început de îndată ce pacientul s-a refăcut după intervenția chirurgicală (optim, în primele 6 săptămâni de la intervenția chirurgicală).

Tratamentul adjuvant după rezecția completă a neoplasmului de colon stadiu metastatic este o situație aparte, tratată în recomandările ESMO pentru neoplasmul de colon avansat.

S-a arătat că există o bună corelație între DFS la 3 ani și supraviețuirea globală la 5 ani. De aceea DFS la 3 ani este un endpoint adecvat în studiile privind tratamentul adjuvant al cancerului de colon [III].

Monitorizare

Nu există dovezi clare care să arate că o urmărire periodică după tratamentul cu succes a cancerului colonic ameliorează evoluția acestor pacienți. Cu toate acestea poate fi benefică depistarea recidivei cancerului colonic la momentul în care diagnosticul are implicații terapeutice: de exemplu intervenția chirurgicală pentru boala metastatică sau pentru recurența locală.

În absența unui standard bazat pe evidențe clinice, recomandările provizorii pentru identificarea pacienților care necesită intervenție chirurgicală de salvare, sau pentru a diagnostica precoce al doilea neoplasm colonic sunt următoarele:

- Anamneză, examen clinic complet și determinarea CEA (dacă acesta a fost inițial crescut) la fiecare 3-6 luni timp de 3 ani, și la fiecare 6-12 luni după 4-5 ani de la intervenția chirurgicală. Se recomandă colonoscopie după 1 an de la intervenția chirurgicală și apoi la 3 ani, pentru a diagnostica adenoamele și adenocarcinoamele metacrone.
- Poate fi luată în considerare efectuare CT torace și abdomen la fiecare 6 luni primii 3 ani de la intervenția chirurgicală la pacienții care au risc crescut de recidivă.
- Alte investigații de laborator sau imagistice nu au dovedit nici un beneficiu, și indicația lor ar trebui limitată la pacienții care prezintă simptome sugestive.

Tabelul 1. Clasificarea TNM 2002

TNM	Stadiul	Extensie	Supraviețuire la 5 ani
Tis N0 M0	0	Carcinom in situ	Apropiata de normal
T1 N0 M0	I	Mucoasa sau submucoasă	>90%
T2 N0 M0	I	Muscularis propria	>85%
T3 N0 M0	IIa	Subseroasă/țesut pericolic	>80%
T4 N0 M0	IIb	Perforația peritoneului visceral sau invazia în alte organe	72%
T1-2 N1 M0	IIIa	≤3 ggl invadați	60-83%
T3-4 N1 M0	IIIb	≤3 ggl invadați	42-64%
T1-4 N2 M0	IIIc	≥4 ggl invadați	27-44%
Orice T orice N M1	IV	Metastaze la distanță	<10%

Notă

Bibliografie

1. Ferlay J, Autier P, Moniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581–592.
2. O'Connell J, Maggard M, Ko C. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420–1425.
3. Greene F, Stewart A, Norton H. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50042 patients. *Ann Surg* 2003; 236: 416–421.
4. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321–326.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343–2351.
6. Benson A, Schrag D, Somerfield M et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1–12.
7. Twelves C, Wong A, Nowacki M et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.
8. Van Cutsem E, Tejpar S, Verslype C, Laurent S. Challenges in the adjuvant

treatment for patients with stages II and III colon cancer. ASCO Educational Book 2006: 179–186.

9. Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029.

10. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20 898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4569–4574.

11. Pfister D, Benson A, Somerfield M. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *New Engl J Med* 2004; 350: 2375–2382.

12. Desch C, Benson A, Somerfield M et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practise Guideline. *J Clin Oncol.* 23. 2005; 8512–8519

Cancerul rectal

Recomandări ESMO pentru diagnostic, tratament și monitorizare

B. Glimelius¹ & J. Oliveira²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice*

¹Department of Oncology, Radiology and Clinical Immunology, University Hospital, Uppsala and Department of Oncology and Pathology, Karolinska institute, Stockholm, Sweden;

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

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv54–iv56, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp128

Incidența

Incidența cancerului rectal în UE reprezintă aproximativ 35% din cea a cancerul colorectal, și anume 15-25/100.000 locuitori/an. Mortalitatea este de 4-10/100000 locuitori/an, o rată mai mică a mortalității înregistrându-se la femei.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic rectal, inclusiv proctoscopia rigidă cu biopsie pentru examenul histopatologic. Tumorile cu extensie distală la mai puțin de 15cm de orificiul anal sunt clasificate ca tumori rectale.

Stadializarea și evaluarea riscului

Pentru stadializarea și evaluarea riscului sunt necesare efectuarea unei anamneze complete, examen fizic, hemograma, testele funcționale hepatice și renale, determinarea antigenul carcinoembrionar (CEA), efectuarea unei radiografii pulmonare sau a unei TC torace și efectuarea unei tomografii computerizate sau RMN sau ecografie hepatice.

Eco-endoscopia pentru tumorile cT1-T2 sau examenul RMN pentru toate celelalte tumori sunt recomandate pentru a selecta pacienții pentru tratamentul preoperatoriu optim. Colonoscopia completă este necesară pre sau postoperatoriu.

Examenul histopatologic trebuie să vizeze specimenul chirurgical cu marginile proximală, distală și circumferențială, precum și ganglionii regionali (trebuie examinați minim 12 ganglioni), să determine gradul de diferențiere și prezența sau absența invaziei venoase extramurale. Se recomandă utilizarea sistemului de clasificare TNM publicat în 2002 (Tabelul 1).

Tratament

Boala localizată

Strategia globală. Unul din scopurile principale este acela de a trata pacientul astfel încât riscul de boală reziduală pelvină, cauza frecventă a recurenței locale invalidante, să fie cât mai mic (de preferat mai mic de 5% în cazul populației la care se intenționează tratament curativ), cu o morbiditate imediată și tardivă cât mai mică. Aceasta ar trebui să fie posibil în cazul tuturor tumorilor, dar 10% dintre pacienți se prezintă cu tumori fixate care fac ca organul să nu poată fi rezecat. Alt scop important este preservarea funcției sfincteriene la cât mai mulți pacienți.

Necesitatea asigurării calității și controlului tratamentului. Tratamentul în cazul cancerului renal este solicitant și necesită experiența vastă a tuturor membrilor comisiei multidisciplinare. Pentru controlul calității este necesar un raport patologic bun precum și monitorizarea pe termen lung a pacientului, în special în ceea ce privește aspecte funcționale ale vieții pacientului.

Tratamentul adaptat în funcție de risc

Pentru tumorile incipiente (T1-T2 , unele T3, N0(T3a pe RMN pelvis) situate deasupra mușchilor levatori, unicul tratament poate fi intervenția chirurgicală sau o procedură locală – de exemplu microdisecția endoscopică transanala (TEM) în cazuri selectate (T1, N0)[III, A] sau disecția radicală utilizând tehnica exciziei totale a mezorectului (TME) [II, A].

Pentru tumorile mai avansate local: majoritatea T3 (T3b pe examenul RMN pelvis), unele T4 (de ex. invazie vaginală sau peritoneală) sau ganglioni invadați (N+), se recomandă radioterapia preoperatorie, urmată de excizie totală a mezorectului deoarece această strategie terapeutică duce la scăderea ratelor de recurență locală [I, A]. Administrarea timp de o săptămână a 25Gy, cu 5Gy/fracție, urmată imediat de intervenție chirurgicală, reprezintă o modalitate de tratament simplă, convenabilă și cu toxicitate scăzută [I, A]. Alternative mai complexe, dar nu și mai eficiente, sunt reprezentate de administrarea a 46-50Gy cu 1,8-2Gy pe fracție cu sau fără administrarea concomitentă de 5 fluorouracil (bolus, perfuzie continuă sau oral) [III, A]. Oricând este posibil, tratamentul preoperatoriu este de preferat, fiind mai eficient și mai puțin toxic decât tratamentul postoperator.

În cazul tumorilor local avansate, frecvent cazuri non-rezecabile (T3 cu margine circumferențială pozitivă sau T4 cu invazie în organele din jur, nerezecabile) este recomandată radiochimioterapia preoperatorie (RT în DT de 50Gy cu 1,8Gy pe fracție concomitent cu CHT pe baza de 5-Fluorouracil) [II, A] urmată la 6-8 săptămâni de intervenția chirurgicală radicală. La pacienții foarte vârstnici (peste 80-85 ani) sau la pacienții care au statusul de performanță modificat se recomandă efectuarea radiochimioterapiei 5*5 Gy urmată de o pauză înainte de intervenția chirurgicală[IV, A].

Tratamentul postoperatoriu

Chimioradioterapia postoperatorie, de ex. RT în DT de 50Gy, cu 1,8-2Gy/ fracție concomitent cu chimioterapia pe bază de 5-Fluorouracil **nu** mai este recomandată, dar poate fi utilizată în cazul pacienților cu margini circumferențiale pozitive, perforație în aria tumorii sau în alte cazuri cu risc crescut de recurență locală, dacă radioterapia preoperatorie nu a fost efectuată.

Similar neoplasmului de colon în stadiu III sau II cu factori de risc prezenți, chimioterapia adjuvantă este recomandată, deși suportul științific eficacitatea CHT adjuvantă este mai puțin convingător [II, A]. Se pare că eficiența tratamentului adjuvant este mai mică dacă tumora nu a răspuns la (chimio)radioterapie [IV, A].

Recurențele locale

Pacienții care se prezintă cu boală recurentă trebuie să primească radioterapie preoperatorie asociată cu chimioterapie dacă radioterapia nu a fost indicată pentru tumora primară)[II, A].

În cazul pacienților preradiotratați se va încerca suplimentarea dozei de radioterapie, utilizând fie RT externă, fie brahiterapia, fie RT intraoperatorie în funcție de dozele tolerate de țesuturile normale. Intervenția chirurgicală se va tenta la 6-8 săptămâni după radioterapie.

În cazul pacienților preradiotratați la care chirurgia de salvare nu este posibilă, CHT sistemică trebuie considerată o opțiune [I, A].

Boala diseminată

Modalitatea optimă de tratament pentru pacienții cu boala diseminată de la început (metastaze sincrone) - inițial tratament loco-regional și apoi tratament sistemic sau invers - nu este încă deplin stabilită [IV, D]. Vârsta, co-morbiditățile, preferința pacientului, extensia tumorii primare și a bolii metastatice sunt factori care trebuie avuți în vedere la alegerea modalității inițiale terapeutice.

Pentru cazuri selectate tratamentul presupune rezecția metastazelor hepatice sau pulmonare [III, A]. Alte proceduri chirurgicale, stentare sau radioterapie trebuie considerate ca proceduri paliative [II, A].

Chimioterapia linia I trebuie inițiată precoce și consta în 5FU/ leucovorin sau variate regimuri cu oxaliplatin și irinotecan, cu sau fără bevacizumab [I, A] sau cetuximab la pacienții fără mutații K-ras [I, A], dar are rol paliativ.

Linia a II a, respectiv a III a de CHT trebuie indicate pacienților care-și mențin un status de performanță bun [II, A].

Urmărire

Urmărirea vizează identificarea pacienților care necesită chirurgie de salvare, îngrijiri paliative sau prevenirea celui de al II-lea cancer colorectal. Nu există dovezi puternice pentru a demonstra că monitorizarea riguroasă după tratamentul primar curativ ameliorează prognosticul pacienților cu cancer rectal.

Recomandările provizorii sunt reprezentate de :

- Anamneza și rectosigmoidoscopia (dacă este posibilă) la fiecare 6 luni în primii 2 ani [V,D]; colonoscopia completă dacă nu a fost efectuată la momentul diagnosticului inițial ar trebui de asemenea efectuată în primul an.
- Anamneza și colonoscopia cu rezecția polipilor colonici la fiecare 5 ani [I, B].
- Examenul clinic, de laborator și examinările radiologice sunt cu eficacitate nedovedită, motiv pentru care ar trebui restrânse doar la pacienții cu simptome sugestive.

Tabelul 1. Clasificarea TNM

TNM	Stadiu	Extensia
Tis N0 M0	0	Carcinom in situ
T1 N0 M0	I	Submucoasă
T2 N0 M0	I	Muscularis propria
T3 N0 M0	II A	Subseroasă/ țesut perirectal
T3a		Mai puțin de 1 mm
T3b		1-5 mm
T3c		5-15 mm
T3d		15+ mm
T4 N0 M0	IIB	Perforație în țesutul perirectal sau invazia altor organe
T1-2 N1 M0	IIIA	1-3 limfoganglioni invadați
T3-4 N1 M0	IIIB	1-3 limfoganglioni invadați
T1-4 N2 M0	IIIC	4 sau mai mulți limfoganglioni invadați
T1-4N1-2 M1	IV	Metastaze la distanță

Bibliografie

1. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993; 341: 457–460.
2. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy in combination with total mesorectal excision improves local control in resectable rectal cancer. Report from a multicenter randomized trial. For the Dutch Colo Rectal Cancer Group and other cooperative investigators. New Engl J Med 2001; 345: 638–646.
3. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001; 358: 1291–1304.
4. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer. Cochrane Database Systematic Review 2002; 1: CD002200.
5. Smith N, Brown G. Preoperative staging in rectal cancer. Acta Oncol 2008; 47:

20–31.

6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. German Rectal Cancer Study Group Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731–1740.
7. Folkesson J, Birgisson H, Pa° hlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5644–5650.
8. Bipat S, Glas AS, Slors FJ et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging—a metaanalysis. *Radiology* 2004; 232: 773–783.
9. Sebag-Montefiore D for the NCRI colorectal cancer study group and CR0, Steele R, Quirke P et al. Routine short course pre-op radiotherapy or selective post-op chemotherapy for resectable rectal cancer? Preliminary results of the MRC CR07 randomised trial. *ASCO Ann Meeting Proc Part 1* 2006; vol. 24: No 18S, abstr 3511.
10. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomised trial comparing preoperative short-course radiotherapy vs preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215–1223.
11. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? *J Clin Oncol* 2007; 25: 4379–4386.
12. Radu C, Berglund A° Pa° hlman L, Glimelius B. Short course preoperative radiotherapy with delayed surgery in rectal cancer – a retrospective study. *Radiother Oncol* 2008; 87: 343–349.

Cancerul colorectal avansat: Recomandări ESMO pentru diagnostic, tratament și monitorizare

E. J. D. Van Cutsem¹ & J. Oliveira²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice*

¹*Digestive Oncology Unit, University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium;*

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

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv61–iv63, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp130

Incidența

În anul 2006, în Europa s-au înregistrat 412.000 cazuri noi de cancer colorectal, ceea ce reprezintă 12,9% din totalul neoplaziilor. Cancerul colorectal a fost responsabil pentru 217.400 decese, reprezentând 12,2% din decesele prin cancer. Aproximativ 25% din pacienți se prezintă de la debut cu metastaze și aproximativ 50% din pacienții cu neoplasm de colon vor dezvolta ulterior metastaze.

Diagnostic

Suspiciunea clinică de boală metastatică trebuie întotdeauna confirmată prin examene radiologice imagistice adecvate (de obicei prin CT abdomen) și/sau ecografie hepatică și radiografie toracică.

În general, prima apariție a unei metastaze trebuie confirmată citologic sau histopatologic. Acest examen poate fi omis doar în cazul în care originea leziunilor este clară (imaginea este compatibilă cu metastaze hepatice sau pulmonare, a apărut după 2-3 ani de la diagnosticarea tumorii primare, la pacienți cu risc crescut). Evaluarea stării generale, a funcției diferitelor organe și a patologiei asociate sunt factori determinanți ai strategiei terapeutice la pacienții cu neoplasm de colon, stadiul metastatic.

Stadializare și strategia terapeutică

Pentru identificarea pacienților care pot beneficia de intervenția chirurgicală cu viza potențial curativă sunt necesare efectuarea examenului clinic, hemogramă, teste funcționale hepatice și renale, determinarea valorii antigenului carcinoembrionar, evaluare tomografică a toracelui și abdomenului. Starea generală a pacientului (inclusiv statusul de performanță) este un important factor pronostic și predictiv. Se recomandă efectuarea suplimentară a altor evaluări necesare a fi făcute înaintea unor intervenții chirurgicale ample toracice sau abdominale cu intenție curativă. Examinarea FDG-PET poate furniza informații suplimentare valoroase în cazul leziunilor cu aspect incert și poate identifica noi leziuni în cazul în care se planifică rezecția metastazelor.

Alegerea opțiunii terapeutice optime trebuie dezbătută în cadrul unei comisii multidisciplinare, mai ales dacă sunt diagnosticate metastaze potențial rezecabile.

Tratament

Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare la pacienții cu metastaze unice hepatice sau pulmonare.

După rezecția completă a metastazelor hepatice sau pulmonare (R0) supraviețuirea la 5 ani este în jur de 25-35% [II,A]. Rezecția parțială paliativă a leziunilor nu pare a aduce beneficii. Este în curs de evaluare utilitatea ablației cu radiofrecvență în asociere cu tratamentul sistemic, ca o terapie alternativă sau complementară rezecției chirurgicale a metastazelor hepatice, în cazul în care aceasta nu este posibilă sau completă.

În cazul pacienților cu metastaze hepatice rezecabile, chimioterapia preoperatorie cu 5-Fluorouracil(5FU)/Leucovorin(LV)/oxaliplatin (regimul FOLFOX) prelungește supraviețuirea fără progresie (DFS) cu 7-8% la 3 ani [I, B]. Chimioterapia perioperatorie trebuie administrată 3 luni (șase cicluri) înainte și 3 luni după rezecția chirurgicală a metastazelor.

Metastazele hepatice inițial nerezecabile pot fi convertite la rezecabilitate după chimioterapie, iar în această situație trebuie luată în discuție intervenția chirurgicală de către o echipă multidisciplinară (diminuarea doar a numărului de metastaze nu poate fi luată în considerare, deoarece majoritatea metastazelor care apar imagistic în remisiune completă conțin încă celule tumorale viabile). Combinațiile de chimioterapice sunt recomandate la pacienții cu metastaze potențial rezecabile. Există puține date referitoare la combinația de trei medicamente citotoxice, dar acestea susțin o creștere a ratei de rezecabilitate după utilizarea combinației 5-FU, oxaliplatin, irinotecan, deși preocuparea privind toxicitățile limitează utilizarea acestui regim la cazuri atent selecționate. Combinația dintre doua medicamente citotoxice asociate cu cetuximab la pacienții fără mutații KRAS (wild-type) sau cu bevacizumab pare să crească rata de rezecabilitate a metastazelor hepatice inițial nerezecabile.

Chimioterapia paliativă de linia I trebuie aplicată precoce și constă din fluoropirimidine (5-Fluorouracil administrat intravenos sau fluoropirimidine orale) în variate combinații și regimuri terapeutice. Fluoropirimidinele orale, capecitabină și uracil-tegafur (UFT)/LV în monochimioterapie reprezintă o alternativă la administrarea intravenoasă de 5-FU/leucovorin, dar nu se cunoaște încă profilul lor de siguranță și eficiența față de 5-FU.

Combinația chimioterapică dintre 5-FU/LV/oxaliplatin (regimul FOLFOX) sau 5FU/LV/irinotecan (regimul FOLFIRI) determină rate de supraviețuire superioară față de 5FU/LV(I, B). FOLFOX și FOLFIRI au eficiență similară, dar diferă în ceea ce privește profilul de toxicitate: alopecia și neutropenia apar mai frecvent la pacienții tratați cu irinotecan, în schimb neuropatia apare mai frecvent după oxaliplatin (I, B). Doua studii (FOCUS și CAIRO) au arătat că combinația de chimioterapice nu a fost superioară tratamentului secvențial, astfel încât inițierea cu fluoropirimidine monoterapie rămâne un tratament viabil la pacienți selecționați, cu status de performanță modificat (I, B). Cu toate acestea, atunci când se dorește obținerea unui răspuns obiectiv (ca de exemplu atunci când se are în vedere rezecția chirurgicală a metastazelor) combinația de agenți chimioterapici rămâne opțiunea terapeutică cea mai bună (IV). Expunerea la toate cele trei medicamente (fluoropirimidine, oxaliplatin, irinotecan) în diferite secvențe, conduce la cea mai lungă supraviețuire.

Combinația capecitabina+oxaliplatin (CAPOX) este o alternativă cu eficiență echivalentă la regimul 5FU/LV/oxaliplatin (FOLFOX) [I, A]. Combinația capecitabina/irinotecan (2000mg/m²/zi și 250 mg/m² administrată la 3 săptămâni) este mai toxică decât 5FU/LV/irinotecan. Din acest motiv acest regim este mai rar utilizat în forma sa originală. Un regim cu doze mai mici, pare a fi mai puțin toxic, menținându-și totuși eficiența.

Durata optimă a chimioterapiei în cancerul colorectal metastatic rămâne controversată. Există două opțiuni: chimioterapia se administrează o durată fixă de timp, fie se administrează până la progresie sau până la toxicități intolerabile. Dacă apar toxicități cumulative sau dacă s-a obținut controlul bolii, combinațiile de chimioterapice se pot întrerupe, sau se pot ajusta dozele utilizate. Tratamentul de întreținere cu fluoropirimidină în monochimioterapie după administrarea unei combinații chimioterapice prelungește DFS [I, B]. Reintroducerea regimurilor combinate se indică de obicei la momentul progresiei.

Chimioterapia de linia a II-a este indicată pacienților cu status de performanță bun. La pacienții care progresează după monoterapia cu fluoropirimidine, linia a doua de tratament constă din asociere de oxaliplatin sau irinotecan. Progresia după tratament cu FOLFOX impune pentru linia a doua de tratament administrarea unui regim cu irinotecan, iar după progresia sub tratament cu FOLFIRI se recomandă FOLFOX ca a doua linie de tratament.

La pacienții cu neoplasm de colon stadiul metastatic trebuie luată în considerare administrarea de bevacizumab, un anticorp monoclonal anti VEGF, deoarece acesta crește supraviețuirea și DFS în prima linie de tratament, în asociere cu 5-FU/LV și irinotecan și în combinație cu 5-FU/LV[I, B]. Bevacizumabul crește supraviețuirea și DFS în combinație cu

FOLFOX în a doua linie de tratament [1, B]. Bevacizumabul crește supraviețuirea fără semne de progresie în combinație cu o fluoropirimidină plus oxaliplatin în prima linie de tratament a cancerului colorectal metastatic [1, B]. Tratamentul cu bevacizumab este greșit de câteva efecte adverse de clasă și anume hipertensiune, proteinurie, tromboze arteriale, sângerări ale mucoasei, perforații ale mucoasei și scăderea capacității de vindecare a rănilor. Pacienții cu vârsta peste 65 de ani, cu antecedente de evenimente trombotice au un risc și mai mare de a face tromboze arteriale în timpul tratamentului cu bevacizumab. Nu există markeri moleculari validați, predictivi pentru răspunsul la tratamentul cu bevacizumab.

Cetuximabul și panitumumabul, anticorpii anti-EGFR, sunt eficienți ca monoterapie în cancerul colorectal metastatic, refractar la chimioterapie. S-a arătat că cetuximabul crește supraviețuirea pacienților chemorezistenți, în comparație cu tratamentul suportiv (BSC) [1, B]. Studiul care a utilizat panitumumab nu a arătat o diferență în ceea ce privește supraviețuirea, deoarece designul studiului a permis trecerea de pe un braț pe altul. Combinația cetuximab-irinotecan este mai activă decât monoterapia cu cetuximab la pacienții chimioresistenți. Nu există studii privind asocierea panitumumabului cu alte chimioterapice. Eficacitatea cetuximabului și panitumumabului este confirmată la pacienții fără mutații KRAS [11, A]. Anticorpii anti EGFR nu trebuie utilizați la pacienții cu tumori care prezintă mutații KRAS. Combinația cetuximab-irinotecan a devenit tratamentul de referință la pacienții cu tumori chimioresistente, fără mutații KRAS, care pot tolera acest tratament.

Eficacitatea combinației FOLFIRI este crescută în prima linie de tratament atunci când cetuximabul se asociază cu FOLFIRI sau FOLFOX la pacienții fără mutații KRAS.

Anticorpii anti EGFR induc la majoritatea pacienților tratați un rash acneiform. Hipomagneziemia este un alt efect advers al acestei clase. Cetuximabul este un anticorp chimeric care produce mai frecvent reacții alergice decât anticorpii monoclonali umanizați panitumumab.

Evaluarea răspunsului

Se recomandă anamneză, examen fizic, determinarea valorii antigenului carcinoembionar dacă inițial valoarea acestuia a fost crescută și examen CT al regiunii afectate după 2-3 luni de chimioterapie paliativă [14].

Bibliografie

1. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041–1047.
2. de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947.
3. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237.
4. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190–1197.
5. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407–1412.
6. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2212–2221.

9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
11. Tournigand C, Cervantes A, Figuer A et al. FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin stop-and-go in advanced colorectal cancer. Optimox1, a randomised GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394–400.
12. Cassidy Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Randomized phase III study of capecitabina plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2006–2012.
13. Arkenau H-T, Arnold D, Cassidy J et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabina or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *Clin Oncol* 2008; 26: 5910–5917.
14. Saltz LB, Clarke S, Di´az-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013–2019.
15. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337–345.
16. Jonker D, O’Callaghan C, Karapetis C et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040–2048.
17. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658–1664.
18. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626–1634.

Tumorile stromale gastrointestinale

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

P. G. Casali¹, L. Jost², P. Reichardt³, M. Schlemmer⁴ & J.-Y. Blay⁵
Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice *

¹Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

²Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland;

³Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, Helios Klinikum, Bad Saarow, Germany;

⁴III Medical Clinic and Polyclinic, Munich, Germany;

⁵INSERM U590, Claude Bernard University and Department of Oncology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

*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: Decembrie 2006, ultima actualizare Februarie 2009. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii35–ii38.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv64–iv67, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp131

Incidență

Tumorile stromale gastrointestinale (GIST) sunt tumori rare, incidența anuală fiind estimată la 1,5/100.000.

Diagnostic

Când prezentarea GIST este sub forma unui nodul eso-gastric sau duodenal cu diametrul \leq 2 cm biopsierea poate fi dificilă, iar singura modalitate de a stabili un diagnostic histologic este excizia prin laparoscopie/laparotomie. În multe din aceste cazuri este vorba de forme GIST cu risc scăzut sau de tipuri histologice a căror semnificație clinică rămâne incertă.

Ca urmare, la acești pacienți abordarea standard constă în evaluare inițială prin ecografie endoscopică și ulterior monitorizare periodică, excizia fiind rezervată pentru cazurile în care dimensiunile tumorale cresc. Ca alternativă, se poate discuta cu pacientul despre obținerea unei evaluări histologice. Pe de altă parte, abordarea standard în caz de noduli $>$ 2 cm este biopsia/excizia, deoarece în aceste situații diagnosticul de GIST implică un risc mai mare. Abordarea standard în cazul nodulilor rectali (sau localizați în spațiul recto-vaginal) este biopsia/excizia după evaluare ecografică, indiferent de dimensiunile tumorii, deoarece riscul este mai mare și localizarea pune probleme mai mari de tratament chirurgical. Însă în cazul leziunilor de mici dimensiuni se poate discuta cu pacientul și se poate alege ca alternativă monitorizarea periodică. Când există un nodul intraabdominal care nu poate fi evaluat endoscopic, abordarea standard este excizia prin laparoscopie/laparotomie. Dacă formațiunea tumorală este mai mare, în special dacă excizia chirurgicală preconizată constă în rezecție multiviscerală, ar trebui practicate multiple biopsii excizionale. Această abordare îi permite chirurgului să determine cea mai bună abordare a cazului în conformitate cu diagnosticul histologic, iar uneori permite evitarea operației (ex. limfom, fibromatoză mezenterică, tumori cu celule germinative). Dacă procedura este realizată cu atenție, riscul de contaminare peritoneală este neglijabil. Leziunile cu risc crescut în această privință (ex. formațiunile chistice) ar trebui biopsiate în centre specializate. În cazuri individuale se poate practica excizie imediată prin laparoscopie/laparotomie, în special dacă rezecția este limitată. Dacă pacientul se prezintă cu boală metastatică, biopsierea unei leziuni secundare este suficientă pentru confirmarea diagnosticului, fără a fi necesară laparotomia. Mostra tumorală ar trebui fixată în formalină (metoda Bouin de fixare ar trebui evitată, deoarece aceasta afectează negativ fezabilitatea analizelor moleculare). Este încurajată realizarea de arhive tisulare la gheață, deoarece în viitor pot deveni disponibile teste moleculare noi de care pacientul

ar putea beneficia. Ar trebui obținut în avans consimțământul informat pentru efectuarea analizelor ulterioare, atât timp cât această abordare este permisă de contextul legislativ local și național.

Diagnosticul patologic de GIST are la bază teste morfologice și imunohistochimice. În general tumorile sunt pozitive pentru CD117, dar o parte din tumorile GIST (~5%) sunt CD117 negative. Folosirea metodelor de restaurare a antigenicității poate conduce la rezultate fals- pozitive pentru CD117. Numărul de mitoze are valoare prognostică și ar trebui exprimat ca număr de mitoze per 50 câmpuri microscopice la amplificare înaltă. În caz de incertitudine, diagnosticul de GIST poate fi confirmat prin depistarea unor mutații cunoscute ale genelor care codifică KIT și PDGFRA (în special în cazurile CD117 negative). Mai mult, analiza mutațională are atât valoare predictivă pentru sensibilitatea tumorii la tratamentul cu imatinib cât și valoare prognostică, astfel încât este recomandată pentru toate formele de GIST. Efectuarea centralizată a acestor teste în cadrul unui program de asigurare externă a calității, care folosește un laborator cu expertiză în diagnosticarea GIST, reprezintă o modalitate de creștere a disponibilității analizei mutaționale.

Stadializare și evaluarea riscului

Riscul de recădere poate fi estimat pe baza unor factori de prognostic, a căror analiză ar trebui să facă parte din abordarea standard: numărul de mitoze, volumul tumorii, localizarea tumorii, marginile de rezecție (precizându-se inclusiv dacă în cursul operației tumora a fost perforată). Volumul tumoral și numărul de mitoze sunt luate în considerare în cadrul determinării riscului pe baza Consensului din 2002. Corelația dintre acești factori și prognostic a fost dovedită de un studiu epidemiologic ce a arătat că pacienții incluși în categoria „risc înalt” au prognostic mult mai rezervat decât ceilalți pacienți. Prognosticul este foarte favorabil în cazul categoriilor „Risc foarte scăzut” și „Risc scăzut”. În majoritatea studiilor categoria „Risc intermediar” nu și-a dovedit utilitatea în ceea ce privește identificarea pacienților cu prognostic nefavorabil.

O metodă de evaluare a riscului propusă mai recent include și localizarea tumorii alături de numărul mitozelor și volumul tumoral. În particular, această metodă arată că GIST cu localizare gastrică au prognostic mai bun decât GIST cu localizare la nivelul intestinului subțire sau rectului. Noul sistem diferențiază mai bine diferitele niveluri de risc. Perforația tumorală, spontană sau produsă în momentul rezecției chirurgicale, ar trebui înregistrată deoarece are înaltă valoare prognostică negativă din cauza contaminării peritoneale. Nu este însă clar dacă acești pacienți trebuie considerați a avea boală metastatică. În caz de perforație tumorală intraoperatorie se poate lua în considerare lavajul abdominal. De mare importanță este explorarea chirurgicală în vederea depistării nodulilor tumorali de mici dimensiuni.

Investigațiile efectuate pentru stadializare sunt alese ținând cont de faptul că majoritatea recurențelor tumorale afectează peritoneul și ficatul. TC abdominală și pelviană cu substanță de contrast este modalitatea imagistică de elecție pentru stadializare și monitorizare ulterioară. Ca alternativă se poate folosi IRM. În cazul GIST rectale IRM oferă informații mai bune pentru stadializarea preoperatorie. Investigațiile de stadializare utilizate la pacienții asimptomatici mai includ TC/radiografie toracică și analize sanguine de rutină. Evaluarea captării FDG folosind PET sau PET-TC/IRM este indicată în principal atunci când se dorește identificarea precoce a răspunsului la tratamentul cu imatinib.

Tratament

Este necesară planificarea interdisciplinară a strategiei terapeutice (cu participarea specialiștilor în patologie, imagistică, chirurgie și oncologie medicală), așa cum se întâmplă în cazul centrelor de referință pentru tratamentul sarcoamelor și GIST și în rețelele de expertiză multidisciplinară în acest domeniu.

Tratamentul bolii limitate

Tratamentul standard pentru GIST localizate constă în rezecția chirurgicală completă, cu sau fără extirparea limfoganglionilor clinic negativi [IV, A]. Când se utilizează abordarea laparoscopică trebuie respectate principiile chirurgiei oncologice. În cazul pacienților cu tumori voluminoase metoda laparoscopică nu este recomandată. Scopul intervenției este excizia R0. În caz de excizie R1 se poate reintervenii, cu condiția ca patul tumoral inițial să poată fi identificat și să nu existe riscul de apariție a unor sechele funcționale majore. Când realizarea rezecției R0 implică sechele funcționale majore, iar tratamentul neoadjuvant nu este disponibil sau este ineficace, se poate discuta cu pacientul despre posibilitatea unei excizii R1, în special în cazul tumorilor cu risc scăzut, dată fiind absența confirmării formale a faptului că rezecția R1 conduce la supraviețuire mai mică. Ar trebui luată în considerare îndrumarea pacientului către un centru specializat, iar rezecția R0 ar trebui considerată standardul de referință. Când aceasta nu este fezabilă, sau poate fi realizată printr-o intervenție mai puțin mutilantă în caz de citoreducție, se recomandă tratamentul neoadjuvant cu imatinib [IV, A]. Această abordare este indicată când medicul chirurg consideră că tratamentul chirurgical este mai sigur după citoreducție (ex. scade riscul de sângerare sau de perforație tumorală). Se așteaptă obținerea răspunsului maximal, în general după 6-12 luni de tratament, după care se intervine chirurgical. Analiza mutațională este utilă pentru a evita administrarea de imatinib pacienților cu mutații care conferă rezistență. Evaluarea prin PET sau PET-TC/IRM se folosește pentru identificarea rapidă a răspunsului la tratament (în primele câteva săptămâni), astfel încât la pacienții care nu răspund operația să nu fie amânată prea mult.

Riscul de recădere poate fi substanțial, în funcție de numărul de mitoze, volumul tumoral și localizarea bolii. Dată fiind eficacitatea imatinibului împotriva acestui tip de tumori, au fost conduse studii de evaluare a tratamentului adjuvant. Datele despre supraviețuire nu sunt încă disponibile, dar un studiu clinic randomizat în cadrul căruia pacienții din brațul de control au primit placebo a arătat că administrarea de imatinib timp de 1 an prelungeste supraviețuirea fără recurență a bolii în cazul GIST localizate cu diametrul > 3 cm și complet rezecate. Este necesară o monitorizare cu durată mai lungă pentru a putea trage concluzii definitive referitoare la rata absolută de recurență după un interval de timp suficient de lung, timpul până la apariția recurențelor și timpul până la instalarea rezistenței secundare la tratamentul cu imatinib administrat pacienților cu recurență. În prezent nu este deschis nici un studiu clinic care să evalueze tratamentul adjuvant cu imatinib. Pe plan global nu există consens în ceea ce privește adoptarea ca standard terapeutic a tratamentului adjuvant cu imatinib la pacienții cu forme localizate de GIST. Fiind aprobat de EMEA și FDA, tratament adjuvant cu imatinib poate fi propus ca opțiune terapeutică la pacienții cu risc crescut de recurență, însă dată fiind absența datelor clare referitoare la eficacitate decizia trebuie luată împreună cu pacientul [II, C]. Pe lângă evaluarea riscului, analiza mutațională ajută la selectarea pacienților cu șansele cele mai mari de a răspunde la tratament. Dacă se decide inițierea tratamentului adjuvant cu imatinib, datele disponibile în prezent susțin administrarea timp de maxim un an. Se așteaptă rezultatele unui studiu clinic care compară un an cu trei ani de tratament adjuvant.

Tratamentul bolii extensive

Imatinibul este tratamentul standard pentru pacienții cu GIST local-avansate inoperabile și cu boală metastatică [IV, A]. Această abordare este valabilă și la pacienții cu boală metastatică descoperită după extirparea completă a tumorii primare. Doza standard de imatinib este 400 mg/zi [I, A]. Există date care arată că evoluția pacienților care au tumori cu mutații la nivelul exonului 9 al genei KIT au supraviețuire fără progresia bolii mai bună dacă se administrează o doză mai mare, adică 800 mg/zi, acesta fiind tratamentul standard la acest subgrup [III, A]. Tratamentul ar trebui continuat indefinit, deoarece întreruperea conduce în general de progresia relativ rapidă a tumorii, chiar și în cazurile tratate chirurgical [II, B]. Efectele secundare trebuie tratate cât mai bine, astfel încât intensitatea dozei să poată fi menținută, iar pentru cazurile de toxicitate excesivă trebuie să existe un plan adecvat de reducere a dozelor sau de întrerupere a tratamentului. Pe tot parcursul

tratamentului ar trebui continuată monitorizarea atentă a răspunsului, deoarece există întotdeauna riscul de progresie secundară a bolii.

S-a dovedit că excizia completă a leziunilor metastatice reziduale se asociază cu prognostic favorabil, cu condiția ca pacientul să răspundă la tratamentul cu imatinib, dar nu este clar dacă acest aspect se datorează intervenției chirurgicale sau unei erori sistematice legate de selecția pacienților evaluați. Ca urmare, tratamentul chirurgical al leziunilor metastatice la pacienții care răspund la tratament este considerat în prezent în curs de evaluare.

Abordarea standard în caz de progresie tumorală constă în creșterea dozei de imatinib la 800 mg/zi [III, B]. Aceasta poate fi utilă în următoarele situații: GIST cu mutații la nivelul exonului 9 al genei KIT, dacă pacientul a primit inițial 400 mg/zi; modificări de farmacocinetică produse în cursul tratamentului (care pot fi evaluate și constituie obiectivul unor studii în curs); sau posibil în cazul unor modificări moleculare secundare. De asemenea, ar trebui exclusă contribuția pacientului la ineficacitatea tratamentului, precum și diferitele interacțiuni medicamentoase. În caz de progresie a bolii sau intoleranță la imatinib, tratamentul standard de linia a doua constă în administrarea de sunitinib [II, B]. Administrat conform unui regim tip „4 săptămâni tratament, 2 săptămâni pauză”, acest medicament s-a dovedit eficace în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii. Există date care arată că tratamentul oral continuu prin administrarea zilnică a unor doze mai mici este eficace și bine tolerat, însă nu au fost realizate evaluări comparative în cadrul unor studii clinice. Ca urmare, acest regim poate fi ales numai în cazuri selectate.

După eșecul terapiei cu sunitinib ar trebui luată în considerare includerea pacienților cu GIST metastatice într-un studiu clinic care evaluează agenți sau combinații terapeutice noi. Datele publicate arată că extirparea chirurgicală a leziunilor care progresează nu conduce la rezultate mai bune, dar tratamentul chirurgical în caz de progresie limitată (ex. apariția unui nodul în cadrul unei mase tumorale) pare a crește intervalul fără progresia bolii la fel ca și tratamentul de linia a doua cu sunitinib. Ca urmare, în cazurile de progresie limitată această abordare poate fi o opțiune adecvată de tratament paliativ. Se pot folosi și metode non-chirurgicale (ex. tratamente locale, cum sunt ablațiile). Ocazional este posibil ca la pacienții care au progresat sub tratament cu imatinib să se obțină un beneficiu dacă se reia administrarea acestui medicament. În mod similar, dacă nu există alte opțiuni, continuarea tratamentului cu un agent anti-tirozin-kinazic chiar dacă s-a produs progresia bolii poate conduce la o evoluție mai lentă comparativ cu oprirea tratamentului. Ca urmare, reluarea sau continuarea tratamentului cu un agent anti-tirozin-kinazic pe care pacientul l-a mai primit poate fi uneori luată în considerare. Pe de altă parte, utilizarea în combinație a medicamentelor cu acest mecanism de acțiune nu este recomandată în afara studiilor clinice, din cauza riscului de apariție a reacțiilor toxice severe.

Evaluarea răspunsului la tratament

La majoritatea pacienților activitatea antitumorală se manifestă prin reducerea dimensiunilor tumorii, dar unii pacienți prezintă numai modificări ale densității tumorale obiectivate tomografic, sau apariția acestor modificări precede reducerea dimensiunilor tumorale. Aceste schimbări ale aspectului imagistic tumoral trebuie considerate răspuns la tratament. În particular, chiar și în prezența creșterii tumorii se poate considera că există răspuns la tratament, cu condiția ca densitatea tumorală să scadă. Uneori, apariția de leziuni „noi” este condiționată de faptul că acestea devin mai vizibile atunci când densitatea lor scade. Ca urmare, criteriile de răspuns tumoral ar trebui considerate atât dimensiunile cât și densitatea tumorală la evaluarea TC, precum și modificările persistente identificate prin IRM. Evaluarea prin FDG-PET s-a dovedit a avea sensibilitate înaltă pentru evaluarea precoce a răspunsului și poate fi utilizată în cazurile incerte sau când este utilă decelarea rapidă a răspunsului (ex. în caz de tratament preoperatoriu cu scop citoreductiv). De asemenea, se consideră că tumora răspunde la tratament dacă nu progresează timp de câteva luni. Pe de altă parte, este posibil ca progresia tumorală să nu fie însoțită de creșterea volumului tumoral. De fapt, creșterea densității tumorale pare a fi un indicator de progresie. Un aspect tipic pentru evoluție este cel de „nodul apărut în cadrul altui nodul”, care corespunde creșterii densității tumorale într-o porțiune a tumorii inițial responsive.

Monitorizare

Pentru pacienții cu boală localizată tratați chirurgical nu există un program standard de monitorizare. Recurențele tumorale afectează de obicei peritoneul sau ficatul. Intervalul până la apariția recurențelor depinde în mare măsură de intensitatea diviziunilor mitotice. Pentru stabilirea unui program adecvat de monitorizare este utilă evaluarea riscului pe baza numărului de mitoze, volumului tumoral și localizării tumorii primare. În general, la pacienții cu risc crescut recurențele apar după 2-3 ani, iar la cei cu risc scăzut apar mai tardiv și sunt mai puțin probabile. Ca urmare, programele de monitorizare diferă de la o instituție la alta. De exemplu, unele instituții recomandă ca pacienții cu risc intermediar sau crescut să fie evaluați prin TC la fiecare 3-4 luni timp de 3 ani, apoi la 6 luni până la 5 ani, iar ulterior anual; în cazul tumorilor cu risc scăzut se efectuează evaluări TC la intervale de 6 luni timp de 5 ani. Probabil că pentru formele de GIST cu risc foarte scăzut monitorizarea nu este necesară, deși trebuie avut în vedere că riscul nu este nul.

Note

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.

Aceste recomandări clinice reprezintă actualizări ale celor formulate în 2008 în urma unui consens stabilit la Lugano în octombrie 2007, în cadrul unei întâlniri organizată de ESMO. Aceste actualizări efectuate la începutul anului 2009 au fost realizate de aceiași specialiști membri ai grupurilor europene de cercetare a sarcoamelor sau afiliați unor centre de referință pentru tratamentul sarcomului localizate în afara Europei. Numele acestora sunt trecute la finalul acestei note. Acest document reflectă consensul general între acești specialiști, dar pot exista discrepanțe față de atitudinile terapeutice individuale. Acest proces a fost susținut de rețeaua de excelență CONTICANET (Rețeaua pentru Cancerele Țesutului Conjunctiv), finanțată de UE.

Membrii comitetului care a stabilit acest consens

Paolo G. Casali, Milano, Italy (Coordinating author)
Jean-Yves Blay, Lyon, France (Coordinating author)
Massimo Aglietta, Torino, Italy
Thor Alvegard, Lund, Sweden
Larry Baker, Ann Arbor, USA
Robert Benjamin, Houston, USA
Martin Blackstein, Toronto, Canada
Sylvie Bonvalot, Paris, France
Ioannis Boukovinas, Thessaloniki, Greece
Binh Bui, Bordeaux, France
Angela Buonadonna, Aviano, Italy
Paola Collini, Milano, Italy
Alessandro Comandone, Torino, Italy
Enrique de Alava, Salamanca, Spain
Maria Debiec-Rychter, Leuven, Belgium
Angelo Paolo Dei Tos, Treviso, Italy
George D. Demetri, Boston, USA
Palma Dileo, Milano, Italy
Mikael Eriksson, Lund, Sweden
Andrea Ferrari, Milano, Italy

Stefano Ferrari, Bologna, Italy
Sergio Frustaci, Aviano, Italy
Xavier Garcia-Del-Muro, Barcelona, Spain
Robert Grimer, Birmingham, UK
Alessandro Gronchi, Milano, Italy
Federica Grosso, Milano, Italy
Pancras Hogendoorn, Leiden, Netherlands
Peter Hohenberger, Mannheim, Germany
Rolf Issels, Munich, Germany
Svetlana Jezdic, Lugano, Switzerland
Heikki Joensuu, Helsinki, Finland
Lorenz Jost, Bruderholz, Switzerland
Ian Judson, London, UK
Michael Leahy, London, UK
Serge Leyvraz, Lausanne, Switzerland
Axel Le Cesne, Paris, France
Robert Maki, New York, USA
Javier Martin, Mallorca, Spain
Joan Maurel, Barcelona, Spain
Pierre Meeus, Lyon, France
Michael Montemurro, Lausanne, Switzerland
Patrizia Olmi, Milano, Italy
Shreyas Patel, Houston, USA
Piero Picci, Bologna, Italy
Andres Poveda, Valencia, Spain
Peter Reichardt, Berlin, Germany
Martin H. Robinson, Sheffield, UK
Piotr Rutkowski, Warsaw, Poland
Marcus Schlemmer, München, Germany
Patrick Schoffski, Leuven, Belgium
Stefan Sleijfer, Rotterdam, Netherlands
Kirsten Sundby Hall, Oslo, Norway
Elena Tamborini, Milano, Italy
Jonathan Trent, Houston, USA
Frits Van Coevorden, Amsterdam, Netherlands
Martine Van Glabbeke, Brussels, Belgium
Allan Van Oosterom, Leuven, Belgium
Jaap Verweij, Rotterdam, Netherlands
Eva Wardelmann, Bonn, Germany
John Zalberg, Melbourne, Australia

Bibliografie

1. Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA et al. We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1760–1764.
2. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 620–625.
3. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal

stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626–632.

4. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1107–1113.

5. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1093–1103.

6. DeMatteo RP, Gold JS, Saran L et al. Tumour mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Cancer* 2008; 112: 608–615.

7. DeMatteo RK, Owzar KR, Maki R et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumour (GIST): North American intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO Annual Meetings Proceedings Part I. J Clin Oncol* 2007; 25 (18 Suppl): 10079.

8. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.

9. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours. *N Engl J Med* 2002; 347: 472–480.

10. Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumour (GIST): Early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2008 Oct 21 [Epub ahead of print].

11. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Human Pathol* 2002; 33: 459–465.

12. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–1478.

13. Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumours. *Ann Surg* 2006; 243: 738–745.

14. Raut CP, Posner M, Desai J et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumours after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325–2331.

15. Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG et al. Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumours are predicted by different prognostic factors: a European Organization for Research and Treatment of Cancer – Italian Sarcoma Group – Australasian Gastrointestinal Trials Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5795–5804.

16. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–1134.

17. Zalcberg JR, Verveij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer 2005; 41: 1751–1757.

Cancerul pulmonar non-microcelular Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

G. D'Addario¹ & E. Felip²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Onkologie Schaffhausen, Schaffhausen, Switzerland;

²Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

*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: Februarie 2002, ultima actualizare August 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii39–ii40.

Conflict de interese: Autorii nu au raportat nici un conflict de interese

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv68–iv70, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp132

Incidență

În Uniunea Europeană incidența anuală a cancerului pulmonar este 52,5/100.000, iar mortalitatea anuală este 48,7/100.000. Valorile pentru bărbați sunt 82,5 și respectiv 77/100.000, iar pentru femei 23,9 și respectiv 22,3/100.000. NSCLC reprezintă 80% din totalul cazurilor de cancer pulmonar. Mortalitatea prin cancer pulmonar poate fi atribuită fumatului în 90% din cazurile care afectează sexul masculin și în 80% din cazurile care afectează sexul feminin.

Diagnostic

Stabilirea diagnosticului patologic ar trebui realizată în conformitate cu clasificarea WHO. Principalele subtipuri histologice de NSCLC sunt adenocarcinomul, carcinomul epidermoid (cu celule scuamoase) și carcinomul macrocelular (cu celule mari). Specimene histologice sau citologice pot fi obținute de la nivelul tumorii primare, limfoganglionilor regionali, leziunilor metastatice, sau din efuziunile maligne. Se recomandă alegerea procedurii cu invazivitatea cea mai mică.

Stadializare și evaluarea riscului

- Anamneză și examinare fizică complete; TC torace și abdomen superior.
- În caz de manifestări neurologice sugestive se recomandă IRM cerebrală (dacă IRM nu este disponibilă se poate face TC cerebrală).
- În caz de dureri osoase, hipercalcemie, sau creșterea fosfatazei alcaline se recomandă scintigrafie osoasă.

Recomandări în caz de tumoră potențial curabilă

- PET/TC, dacă este disponibilă. În caz de hiperfixare la nivelul limfoganglionilor mediastinali se recomandă biopsierea unui limfoganglion anormal (manevra este obligatorie în cazul în care confirmarea invaziei tumorale ar exclude tratamentul curativ, ex. limfoganglion N₃).
- Dacă PET/TC nu este disponibilă, sau rezultatul este neconcludent, se recomandă biopsierea limfoganglionilor mediastinali al căror diametru minim este ≥ 1 cm.
- Biopsierea limfoganglionilor mediastinali se poate realiza prin mediastinoscopie, aspirație transbronșică, aspirație cu ac subțire prin bronhoscopie efectuată sub ghidaj ecografic și/sau endoscopie și aspirație cu ac subțire ghidată prin ecografie esofagiană.
- La pacienții cu boală stadiul III, la care se dorește efectuarea unui tratament local definitiv, se recomandă IRM cerebrală (dacă IRM nu este disponibilă, în locul acesteia se poate face TC cerebrală).
- La pacienții cu boală stadiul III, la care se dorește efectuarea unui tratament local definitiv, se recomandă efectuarea unei scintigrafii osoase (numai dacă PET/TC nu este disponibilă).
- Dacă tumora primară este potențial curabilă, dar studiile imagistice pun în evidență o leziune secundară unică, este indicată biopsierea acesteia pentru a confirma caracterul metastatic.
- La pacienții cu efuziuni pleurale/pericardice și tumoră primară potențial curabilă se recomandă examinarea citologică a lichidului.

Stadializarea NSCLC se realizează în conformitate cu sistemul UICC 6, pacienții fiind incluși în categoriile de risc prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1.

Carcinom ocult	TxN0M0
Stadiul 0	Tis N0 M0
Stadiul IA	T1 N0 M0
Stadiul IB	T2 N0 M0
Stadiul IIA	T1 N1 M0
Stadiul IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Stadiul IIIA	T1/T2 N2 M0 T3 N1/N2 M0
Stadiul IIIB	Orice T, N3, M0 T4, Orice N, M0
Stadiul IV	Orice T, orice N, M1

Tratamentul bolii locoregionale

- Tratament chirurgical la pacienții cu status de performanță bun (lobectomie / pneumectomie + biopsiere sistematică a limfoganglionilor mediastinali / limfadenectomie mediastinală).
- Chimioterapia adjuvantă pe bază de cisplatin este indicată la pacienții cu boală stadiul II sau IIIA [I, A] și poate fi luată în considerare la anumiți pacienți cu boală stadiul IB (T > 4 cm).
- La pacienții cu boală stadiul IIIA (N2) poate fi luată în considerare chimioterapia neoadjuvantă pe bază de cisplatin [II, B].
- Când nu se realizează rezecție radicală poate fi luată în considerare radioterapia postoperatorie.

- Nu se recomandă radioterapie postoperatorie la pacienții cu boală stadiul I sau II și rezecție radicală [I, A], dar aceasta poate fi luată în considerare la pacienții cu boală stadiul IIIA operată.
- Radioterapia conformațională cu intenție curativă poate fi luată în considerare ca modalitate terapeutică locală unică la pacienții care nu pot fi operați standard.
- Tratamentul standard pentru anumiți pacienți cu boală local-avansată nerezecabilă (stadiul III) și funcție pulmonară normală este reprezentat de chimioterapia pe bază de săruri de platină, preferabil administrată concomitent cu radioterapia toracică.

Tratamentul bolii metastatice

- Tratamentul standard de primă linie pentru pacienții cu status de performanță bun este chimioterapia de asociere care include săruri de platină și un alt agent citostatic cu eficacitate dovedită (vinorelbina, gemcitabina, taxani, sau pemetrexed la pacienții cu tumori al căror subtip histologic este predominant non-epidermoid) [I, A]. Ca tratamente alternative pot fi luate în considerare combinații de medicamente cu eficacitate dovedită, dar care nu includ săruri de platină.
- Un studiu clinic randomizat în care au fost incluși pacienți selectați cu NSCLC non-epidermoid avansat a arătat că asocierea bevacizumabului la combinația paclitaxel-carboplatin conduce la creșterea supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) și a supraviețuirii globale (OS) comparativ cu chimioterapia singură. Un alt studiu clinic randomizat a arătat că asocierea gemcitabina-cisplatin-bevacizumab conduce la creșterea PFS, dar fără creșterea supraviețuirii mediane (MS), comparativ cu asocierea gemcitabina-cisplatin.
- Un studiu clinic randomizat în care au fost incluși pacienți cu tumori EGFR pozitive (IHC) a arătat că adăugarea cetuximabului la combinația cisplatin-vinorelbina ca tratament de primă linie conduce la creșterea ușoară a OS, însă nu și a PFS.
- La pacienții cu tumori care prezintă mutații ale genei EGFR poate fi luat în considerare tratamentul cu inhibitori ai domeniului tirozin-kinazic al EGFR (utilitatea acestei abordări va fi clarificată în momentul finalizării studiilor clinice care evaluează acest aspect).
- În cazul pacienților cu stare generală alterată și la cei cu status de performanță 2 poate fi luată în considerare monochimioterapia [II, B].
Momentul inițierii și durata tratamentului paliativ de primă linie: chimioterapia ar trebui inițiată când pacientul are încă status de performanță bun.
Durata tratamentului cu un dublet al platinei va fi limitată la 4-6 cicluri.
Studii de faza a III-a au demonstrat un beneficiu de supraviețuire pentru monoterapia de întreținere cu pemetrexed (la pacienții cu histologie non-scuamoasă cu răspuns sau boala staționară după 4 cicluri de chimioterapie de linia întâi) sau erlotinib (la pacienții cu boala staționară după 4 cicluri de chimioterapie de linia întâi).
- În cazuri selectate poate fi luată în considerare posibilitatea de rezecție a leziunilor metastatice unice [III, B].
- Ca tratament paliativ al metastazelor cerebrale multiple se recomandă iradierea întregului creier (en. whole brain radiotherapy).

Tratamentul de linia a doua

La pacienți bine selecționați ar trebui luat în considerare tratamentul sistemic de linia a doua (docetaxel, erlotinib, sau pemetrexed la pacienții cu tumori al căror subtip histologic este predominant non-epidermoid) [I, A].

Evaluarea răspunsului la tratament

Se recomandă ca evaluarea răspunsului să se realizeze după administrarea de două sau trei cicluri de chimioterapie, prin repetarea investigațiilor imagistice care au evidențiat inițial leziunile tumorale.

Monitorizare

Abordarea optimă în ceea ce privește urmărirea pacienților cu NSCLC după finalizarea tratamentului, inclusiv rolul evaluărilor imagistice, rămâne controversată. La pacienții tratați cu intenție curativă ar trebui să se efectueze anamneză, examinare fizică și evaluare imagistică la intervale de 3-6 luni în primii 2 ani și de 6-12 luni ulterior.

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. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th edition. Geneva: WHO, 2004, p1.
2. Mountain CF. Revisions in the International System for staging lung cancer. Chest 1997; 111: 1486–1487.
3. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML et al. American College of Chest Physicians. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003 Jan; 123: 147S–156S.
4. Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995; 311: 899–909.
5. Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D et al. French Thoracic Cooperative Group. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 247–253.
6. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2004; 350: 351–360.
7. Winton T, Livingston R, Johnson D et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; National Cancer Institute of the United States Intergroup JBR.10 Trial Investigators. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005; 2589–2597.
8. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006; 7: 719–27. Erratum in: Lancet Oncol. 2006 7:797.

9. Burdett S, Stewart L on behalf of the PORT Meta-analysis Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005; 47: 81–83.
10. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095–2103.
11. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589–1597.
12. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123–132.
13. Auperin A, Le Pechoux C, Pignon JP et al. Meta-analysis of Cisplatin/carboplatin based Concomitant Chemotherapy in non-small cell Lung Cancer (MAC3-LC) Group. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006; 17: 473–483.
14. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692–2699.
15. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
16. Reck M, von Paul J, Zatloukal P et al. Phase III study of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as firstline therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227–1234.
17. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525–1531.

Cancerul pulmonar microcelular

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

M. Sørensen¹ & E. Felip²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Department of Oncology, Unit for Experimental Cancer Treatment, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark;

²Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

*Correspondența 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: Februarie 2002, ultima actualizare August 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii41–ii42.

Conflict de interese: Autorii nu au raportat nici un conflict de interese

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv71–iv72, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp133

Incidență

În anul 2002, incidența globală a cancerului pulmonar în Uniunea Europeană a fost 55,5/100.000, iar mortalitatea 50,6/100.000. Valorile pentru bărbați sunt 87,7 și respectiv 80,1/100.000, iar pentru femei 24,8 și respectiv 22,4/100.000 (GLOBOCAN 2002, <http://www-dep.iarc.fr>). SCLC reprezintă 15-18% din totalul cazurilor de cancer pulmonar. În ultimii ani incidența SCLC a scăzut. Există o puternică asociere între SCLC și fumat.

Diagnostic

Stabilirea diagnosticului patologic ar trebui realizată în conformitate cu clasificarea WHO. În funcție de localizarea tumorii, pot fi obținute biopsii prin bronhoscopie, mediastinoscopie, puncție sub ghidaj ecografic, aspirație transtoracică, sau toracoscopie. În locul biopsierii tumorii primare se poate utiliza biopsierea unei leziuni metastatice. Se recomandă alegerea procedurii cu invazivitatea cea mai mică.

Stadializare și evaluarea riscului

Procedurile de stadializare ar trebui să includă anamneză, examinare fizică, radiografie toracică, hemogramă completă (inclusiv formulă leucocitară), teste funcționale hepatice, pulmonare și renale, dozarea LDH și a natremiei, precum și TC toracică și de abdomen superior (care să includă ficatul și glandele suprarenale).

La pacienții cu manifestări sugestive pentru existența leziunilor secundare se pot recomanda investigații suplimentare, precum scintigrafie osoasă, TC/IRM cerebrală cu substanță de contrast, sau aspirat/biopsiere a măduvei hematogene. Când prin una din aceste metode se pune în evidență prezența bolii extinse, se poate renunța la efectuarea celorlalte investigații [V, D].

Când se ia în considerare administrarea chimioradioterapiei cu intenție curativă se recomandă efectuarea unei TC/IRM cerebrale cu substanță de contrast. Rolul PET/TC în acest context nu este clar definit.

Stadializarea se efectuează în conformitate cu sistemul bistadial (stadiu limitat/extins) dezvoltat de Veteran's Administration Lung Cancer Study Group (US), sau în conformitate cu sistemul TNM.

Stadiul limitat

Tumorile SCLC sunt considerate în stadiu limitat dacă pot fi incluse complet într-un câmp de iradiere. Din această categorie fac parte tumorile limitate la un singur hemitorace, chiar dacă acestea au diseminat la nivelul limfoganglionilor regionali (hilari ipsilaterali/controlaterali, mediastinali, supraclaviculari ipsilaterali).

Stadiul extins

Tumorile SCLC sunt considerate în stadiu extins dacă nu pot fi incluse complet într-un singur câmp de iradiere. Din această categorie fac parte pacienții cu metastaze pulmonare ipsilaterale, efuziuni maligne la nivel pleural/pericardic, sau metastaze la distanță.

Tratamentul bolii limitate

Pacienții cu boală limitată ar trebui tratați prin administrarea a patru-șase cicluri tip etoposid/derivat de platină (preferabil etoposid/cisplatin), în combinație cu radioterapie toracică [I, A].

La această categorie de pacienți radioterapia toracică ameliorează controlul local al bolii și crește supraviețuirea [I, A]. O metaanaliză sugerează că cele mai bune rezultate se obțin atunci când radioterapia toracică se administrează devreme în cursul tratamentului, concomitent cu chimioterapia. Nu au fost stabilite încă dozele optime și modalitățile optime de fracționare a radioterapiei, nici rolul iradierii electivă a limfoganglionilor mediastinali. Ca urmare, tratamentul standard pentru pacienții cu boală limitată care pot tolera această abordare este reprezentat de combinația etoposid/cisplatin administrată concomitent cu radioterapia precoce [II, B].

Pacienților cu boală limitată la care se obține răspuns clinic major ar trebui să li se ofere posibilitatea de a efectua iradiere craniană profilactică, deoarece această abordare reduce riscul de apariție a metastazelor cerebrale și crește supraviețuirea [I, A].

La pacienții cu boală foarte limitată (T1-2, N0) poate fi luat în considerare tratamentul chirurgical urmat de chimioterapie adjuvantă și iradiere craniană profilactică [III, D].

Tratamentul bolii extinse

La pacienții cu boală extinsă se recomandă administrarea a patru-șase cicluri de chimioterapie tip cisplatin/carboplatin în asociere cu etoposid [II, A].

Pacienților la care se obține răspuns după chimioterapie ar trebui să li se ofere posibilitatea de a efectua iradiere craniană profilactică, deoarece această abordare reduce riscul de apariție a metastazelor cerebrale și crește supraviețuirea [II, B].

Chimioterapia de linia a doua

Pacienții cu status de performanță bun care prezintă recidivă după obținerea răspunsului la chimioterapia de primă linie ar trebui considerați candidați pentru chimioterapia de linia a doua, deoarece acest tratament conduce la creșterea supraviețuirii [II, B]. Pentru linia a doua nici un regim de chimioterapie nu s-a dovedit superior celorlalte.

Evaluarea răspunsului la tratament

Se recomandă ca răspunsul la tratament să fie evaluat în timpul și după finalizarea tratamentului. Ar trebui utilizate metodele imagistice prin care a fost diagnosticată tumora inițial.

Monitorizare

Deși modalitatea optimă de urmărire este controversată, această abordare ar trebui luată în considerare deoarece astfel pot fi identificați pacienții cărora li se poate oferi linia a doua de chimioterapie. În cazul pacienților care supraviețuiesc timp îndelungat poate fi avută în vedere monitorizarea pentru depistarea unei a doua tumori primare. Se recomandă renunțarea la fumat.

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. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the Tumor, Node, Metastasis Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 3: 1067–1077.
2. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasas S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphanide, epirubicin, and vincristine regimen in small cell lung cancer: results form a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665–4672.
3. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatincontaining regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer* 2000; 83: 8–15.
4. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. European Lung Cancer Working Party (ELCWP). *Lung Cancer* 2000; 30: 23–26.
5. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1618–1624.
6. Spiro SG, James LE, Rudd RM et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: A London Lung Cancer Group Multicenter Randomized Clinical Trials and Metaanalysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3823–3830.
7. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1057–1063.
8. Pijls-Johannesma MC, De Ruyscher D, Lambin P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004700.
9. Fried DB, Morris DE, Poole C et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage smallcell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4837–4845.

10. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 476–484.
11. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 664–672.
12. Thatcher N, Faivre-Finn C, Lorigan P. Management of small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl 2): 235–239.
13. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G et al. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. *Semin Oncol* 1994; 21 (suppl 6): 23–30.
14. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5441–5447.

Mezoteliomul pleural malign

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

R. Stahel¹, W. Wedre² & E. Felip³

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice *

¹Clinic and Policlinic of Oncology;

²Department of Thoracic Surgery, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland;

³Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

*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: Februarie 2002, ultima actualizare August 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii43–ii44.

Conflict de interese: Autorii nu au raportat nici un conflict de interese

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv73–iv75, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp134

Incidență

Mezoteliomul malign pleural (MMP) este o tumoră rară. Incidența acestuia în Marea Britanie este 1,25/100.000, iar în Germania 1,1/100.000. Se estimează că în următorii 20 de ani incidența MMP se va dubla în multe țări. Expunerea la azbest este un factor etiologic bine cunoscut, expunerea ocupațională fiind documentată în 70-80% din cazuri.

Diagnostic

Pacienții se prezintă de obicei cu dispnee cauzată de revărsatul pleural sau, în cazurile mai avansate, cu durere toracică. Diagnosticul este sugerat de investigațiile imagistice (îngroșarea unilaterală a pleurei, prezența revărsatului pleural). Trebuie efectuată o anamneză amănunțită pentru aflarea condițiilor de viață și muncă.

Citologia lichidului pleural poate fi diagnostică, dar de multe ori rezultatele sunt echivoce. Din acest motiv standardul de aur este reprezentat de examenul histopatologic (inclusiv IHC). Toracosopia video-asistată sau biopsia deschisă pleurală sunt necesare pentru a obține material celular suficient pentru realizarea unui diagnostic histopatologic exact. Există trei tipuri histopatologice principale (epitelial, sarcomatos și mixt). În 60% din cazuri tipul histologic este epitelial.

Studii recente indică rolul unor proteine serice înrudite cu mezotelina și al osteopontinei ca markeri tumorali cu rol în susținerea diagnosticului de mezoteliom, însă rolul acestor markeri nu este clar definit.

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea clinică se bazează pe tomografia computerizată toracică. Cu toate acestea, stadializarea TNM pe baza TC este adeseori dificil de realizat. Mediastinoscopia și toracosopia video-asistată pot fi utile în stadializarea corectă a acestor pacienți. Stadializarea inițială exactă

este esențială pentru obținerea informațiilor prognostice adecvate și pentru alegerea strategiei terapeutice optime. Există mai multe sisteme de stadializare; printre acestea este inclus și sistemul internațional de stadializare pentru MMP (TNM), care pune accentul pe extensia bolii după intervenția chirurgicală și stratifică pacienții în categorii prognostice (Tabelul 1).

Se poate utiliza și scorul prognostic propus de CALGB-EORTC. Acesta include statusul de performanță, vârsta, tipul histologic, scăderea ponderală și numărul leucocitelor.

MMP metastazează rar la distanță, dar majoritatea pacienților se prezintă cu boală local avansată. Folosirea PET pentru a exclude metastazele extra-toracice este în curs de evaluare, iar rezultatele sunt promițătoare.

Tratament

Intervenția chirurgicală

Diferite proceduri chirurgicale au fost utilizate cu diferite grade de succes.

Pneumectomia extra-pleurală (PEP) cu rezecția hemidiafragmului și a pericardului are potențialul de a fi tratament radical; intervenția chirurgicală se asociază cu chimioterapia și/sau radioterapia adjuvantă. Utilitatea intervenției chirurgicale este încă în stadiul de investigare și trebuie recomandată numai unor pacienți atent selecționați, fiind important a fi efectuată de către chirurghi toracici experimentați, care fac parte dintr-o echipă multidisciplinară (preferabil în cadrul unui studiu clinic) [IIIA]. Criteriile de selecție pentru PEP includ status de performanță bun, boală în stadiu incipient (cel mult invadarea localizată a peretelui toracic) și funcție cardio-pulmonară adecvată. Incluziunea pacienților cu N2 sau formă sarcomatoasă este controversată. Pleurectomia/decolarea pleurei poate fi indicată la pacienții vârstnici, în cazurile incipiente, sau atunci când PEP ar lăsa pe loc boală vizibilă macroscopic.

Procedurile terapeutice paliative prin care se poate încerca ameliorarea dispneei și durerii includ pleurectomia parietală și pleurodeza cu talc, aceste metode prevenind apariția revărsatului pleural.

Radioterapia

Utilitatea radioterapiei la nivelul hemitoracelui afectat este limitată din cauza efectelor secundare severe asupra parenchimului pulmonar adiacent. Ca măsură paliativă de control a sindromului algic, se pot administra local doze convenționale de radiații. Tehnicile moderne de radioterapie oferă posibilitatea administrării unor doze mari de radioterapie în încercarea de a ameliora controlul local al bolii după PEP. Trebuie evitată pe cât posibil expunerea plămânului controlateral la doze mici de radiații. Mezoteliomul invadează traiectele instrumentarului utilizat în cursul operației. Utilizarea radioterapiei profilactice pentru a reduce incidența focarelor metastatice la acest nivel este controversată și nu se recomandă de rutină.

Chimioterapia

Analogii de platină, doxorubicina și unii antimetaboliți (metotrexat, raltitrexed, pemetrexed) produc rate scăzute de răspuns atunci când se utilizează ca monoterapie [III, B].

Studii randomizate au arătat că asocierile pemetrexed/cisplatin și raltitrexed/cisplatin cresc supraviețuirea, ameliorează funcția respiratorie și controlează simptomele, în comparație cu monochimioterapia cu cisplatin (IIA). Asocierea pemetrexed/carboplatin este un regim terapeutic alternativ eficace [III, A].

Un studiu de fază III care a comparat pemetrexed în linia II (administrat la pacienți care nu au mai primit acest medicament) cu tratamentul suportiv optim (best supportive care) a arătat un timp până la progresia bolii mai lung pentru pemetrexed.

În cazul în care se preconizează utilizarea PEP, chimioterapia neoadjuvantă/adjuvantă pe bază de săruri de platină ar trebui luată în considerare.

Evaluarea răspunsului la tratament

Se recomandă ca după 2-3 cicluri de chimioterapie să fie evaluat răspunsului la tratament utilizând tomografia computerizată în concordanță cu criteriile modificate RECIST.

Monitorizare

Monitorizarea constă în evaluarea clinică a pacienților, o importanță aparte oferindu-se simptomelor și recurențelor la nivelul peretelui toracic, iar la nevoie se recomandă tomografie computerizată.

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.

Tabelul 1. Sistemul internațional de stadializare pentru mezoteliomul pleural malign.

Stadiul	TNM	Comentarii
Ia	T1aN0M0	Tumora primară este limitată la pleura parietală ipsilaterală
Ib	T1bN0M0	La fel ca la Ia plus afectarea focală a pleurei viscerale
II	T2N0M0	La fel ca stadiul Ia și Ib plus afectarea confluentă a diafragmului sau pleurei viscerale sau afectarea parenchimului pulmonar
III	Orice T3N0 Orice N1M0 Orice N2M0	Tumoră avansată local, potențial rezecabilă Invazia limfoganglionilor bronhopulmonari sau hilari ipsilaterali Invazia limfoganglionilor subcarinali sau mediastinali ipsilaterali
IV	Orice T4 Orice N3 Orice M1	Tumoră local avansată, inoperabilă Invazia limfoganglionilor mediastinali controlaterali, mamari interni și supraclaviculari ipsi sau controlaterali Metastaze la distanță

Bibliografie

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer 1999; 86: 1970–1971.
2. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C et al. The mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. Br J Cancer 2004; 90: 1022–1024.
3. Robinson BW, Creaney J, Lake R et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet 2003; 362: 1612–1616.
4. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 17: 54–63.
5. Waller DA. The role of surgery in diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. Curr Opin Oncol 2003; 15: 139–143.

6. Weder W, Stahel RA, Bernhard J et al. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18: 1196–1202.
7. Rice DC, Smythe WR, Liao Z et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 350–357.
8. O'Rourke N, Garcia JC, Paul J et al. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007; 84: 18–22.
9. Ellis P, Davies AM, Evans WK et al. The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 591–601.
10. Steele JP, Klabatsa A. Chemotherapy options and new advances in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 2005; 16: 345–351.
11. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2636–2644.
12. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6881–6889.
13. Bottomley A, Gaafar R, Manegold C et al. Short-term treatment-related symptoms and quality of life: results from an international randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an EORTC Lung-Cancer Group and National Cancer Institute, Canada. Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1435–1442.
14. Jassem J, Ramlau R, Santoro A et al. A randomised phase III trial comparing pemetrexed plus best supportive care vs best supportive care in previously treated patients with advanced malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 9): Abstr 7150.
15. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004; 15: 257–260.

Cancerul de prostată

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

A. Horwich¹, C. Parker¹ & V. Kataja²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Department of Clinical Oncology, Royal Marsden Hospital, Sutton, UK;

²Department of Oncology, Vaasa Central Hospital, Vaasa and Kuopio University, Kuopio, Finland

*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: Februarie 2002, ultima actualizare Octombrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii45–ii46.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv77–iv78, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp135

Incidență și mortalitate

Incidența anuală a cancerului de prostată în Uniunea Europeană (UE) este 78.9/100.000 bărbați. Este cel mai frecvent cancer la bărbați. În UE mortalitatea anuală este 30.6/100.000 bărbați. Deși incidența și supraviețuirea variază larg între diferitele state ale UE, ratele de mortalitate sunt similare.

Formele subclinice de cancer prostatic sunt frecvente la bărbații > 50 ani. Screeningul bărbaților sănătoși prin dozarea antigenului specific prostatic (PSA) conduce la supradiagnosticare și la creșterea incidenței. Conform rezultatelor a două studii randomizate publicate recent, efectul screeningului și al tratamentului precoce asupra mortalității rămâne controversat, astfel încât la momentul actual implementarea screeningului populațional nu poate fi susținută.

Diagnostic

La pacienții în cazul cărora există suspiciunea de cancer prostatic ar trebui dozat PSA-ul seric și efectuat un tușeu rectal (TR).

Decizia de biopsie prostatică trebuie luată în funcție de nivelul PSA, rezultatele TR, dimensiunile prostatei, etnie, vârstă, comorbidități, dorințele pacientului și eventuale rezultatele obținute la biopsii anterioare. Biopsia prostatică ar trebui efectuată sub ghidaj ecografic transrectal și ar trebui prelevate cel puțin opt mostre tisulare. În buletinul histopatologic trebuie precizată extensia afectării și scorul Gleason pentru fiecare mostră analizată.

Stadializare și evaluarea riscului

Ar trebui evaluate starea generală de sănătate și comorbiditățile pacientului. Stadiul T se determină prin TR. Pentru cancerul prostatic aparent localizat ar trebui precizat nivelul de risc, unde risc redus înseamnă prezența concomitentă a T1/2a, scorului Gleason < 7 și valorii PSA < 10, în timp ce risc înalt înseamnă prezența a cel puțin unul din următorii factori de risc: T3/4, scor Gleason > 7, valoare PSA > 20.

Tratament

Tratamentul bolii localizate (T1-2 N0/X M0/X)

Nu există un consens general în ceea ce privește cel mai bun tratament. Pacienții trebuie informați de beneficiile și reacțiile adverse potențiale asociate cu fiecare variantă terapeutică.

Pentru cazurile cu risc redus opțiunile terapeutice includ prostatectomie radicală, iradiere externă, brahiterapie prin montarea de implanturi permanente și supraveghere activă urmată de intervenție ulterioară la momentul adecvat. Opțiunile de tratament paliativ includ monitorizarea activă și tratamentul antihormonal.

Supraviețuirea specifică pentru cancerul prostatic în cazul formelor de boală cu risc redus tratate numai prin monitorizare activă este 99% la 8 ani [III, B].

Până în prezent au fost raportate rezultatele unui singur studiu clinic randomizat, care a arătat că prostatectomia crește supraviețuirea la 10 ani cu 5% comparativ cu monitorizarea activă (73% vs 68%, $p = 0,04$) [II], dar aceste rezultate nu sunt generalizabile pentru cazurile de cancer prostatic identificate prin screening.

La pacienții înrolați în acest studiu prostatectomia radicală a crescut rata disfuncției erectile cu 35% (80% vs 45%) și a incontinenței urinare cu 28% (49% vs 21%) [II], dar aceste rezultate nu pot fi generalizate și pentru centrele chirurgicale specializate.

Iradierea externă ar trebui administrată folosind tehnici conformaționale, preferabil sub ghidaj imagistic, doza țintă minimă fiind 74 Gy în fracții a câte 2 Gy, sau o doză echivalentă [II, B].

Studiile prospective nerandomizate au arătat că brahiterapia prin montarea de implanturi permanente conduce la supraviețuire pe termen lung similară cea oferită de prostatectomia radicală, însă cu incidență mai mică a incontinenței urinare și a disfuncției erectile [III, B].

După prostatectomie radicală pacienții ar trebui monitorizați folosind un test cu sensibilitate înaltă pentru dozarea PSA, iar în caz de creștere a acestui marker se recomandă iradierea de salvare a regiunii prostatice [III, B].

Comparativ cu radioterapia de salvare administrată în cazul creșterii PSA, nu s-a dovedit că radioterapia adjuvantă administrată imediat după prostatectomia radicală conduce la creșterea supraviețuirii sau a intervalului liber de boală.

Tratamentul bolii local-avansate (T3-4 N0/X M0/X)

Standardul este tratamentul antihormonal pe termen lung (supresie androgenică sau monoterapie cu bicalutamidă).

La pacienții care tratați prin iradiere externă ar trebui realizată supresia androgenică cu un agonist al hormonului eliberator de hormon luteinizant (agonist LHRH) atât înainte și în timpul radioterapiei, cât și după radioterapie timp de cel puțin 6 luni [II, A]. Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului antihormonal.

Pacienților tratați pe termen lung cu bicalutamidă monoterapie ar trebui să li se ofere posibilitatea de iradiere a mugurilor mamari (o doză de 8-10 Gy într-o singură fracție), pentru a preveni ginecomastia dureroasă [II, A].

Tratamentul bolii metastatice

Prima linie terapeutică ar trebui să fie supresia androgenică prin orhiectomie bilaterală sau administrarea unui agonist LHRH [I, A]. Pentru a preveni acutizarea bolii la începutul administrării agonistului de LHRH ar trebui efectuat o tratament de scurtă durată cu antiandrogeni.

La pacienții cu boală refractară la castrare supresia androgenică ar trebui continuată. De asemenea, în aceste situații ar trebui administrat tratament de linia a doua (ex. antiandrogeni), a treia (ex. corticosteroizi) și pentru linia a patra ar trebui luat în considerare tratamentul hormonal

(ex. estrogen). În formele simptomatice de boală rezistentă la castrare poate fi avută în vedere chimioterapia cu docetaxel administrat la intervale de 3 săptămâni [II, A].

Metastazele osoase dureroase prezente la pacienții cu boală rezistentă la castrare pot fi tratate prin iradiere externă (o doză unică de 8 Gy este la fel de eficace ca și regimurile multifracționate) [II, A].

La pacienții cu metastaze osoase dureroase în caz de boală rezistentă la castrare ar trebui luat în considerare tratamentul cu stronțiu 89 [II, A]. Durerea osoasă rezistentă la radioterapie paliativă și la analgezice convenționale se tratează prin administrarea intravenoasă de bifosfonați [III, B]. La bărbații cu cancer prostatic rezistent la castrare, cu metastaze vertebrale și dureri de spate, se recomandă efectuarea IRM de coloană vertebrală pentru a detecta comprimarea subclinică a măduvei spinării [III].

Pacienții cu boală refractară trebuie tratați în colaborare cu centre specializate în îngrijiri paliative.

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. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 13: 360.
2. Andriole GL, Grupp RL III, Buys SS et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 13: 360.
3. Thompson IM et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 529–534.
4. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D et al. Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology* 1996; 47: 708–712.
5. O'Sullivan J et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. *BJU Int* 2003; 92: 685–689.
6. Partin AW et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843–848.
7. Lu Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997; 349: 906–910.
8. Bill-Axelson A et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977–1984.
9. Steineck G. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347: 790–796.
10. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer. *J Urol* 2004; 172(5 Pt 2): S48–S51.

11. Dearnaley DP et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005; 92: 488–498.
12. Dearnaley DP et al. Escalated dose versus standard dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 475–487.
13. Bolla M et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572–578.
14. Lawton CA, Winter K, Murray K et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85–31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavourable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 937–946.
15. Pilepich MV, Winter K, John MJ et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation adjunct to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243–1252.
16. D'Amico et al. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821–827.
17. Denham JW et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 841–850.
18. Widmark A et al. Does prophylactic breast irradiation prevent antiandrogeninduced gynecomastia? Evaluation of 253 patients in the randomized Scandinavian trial SPCG-7/SFUO-3. *Urology* 2003; 61: 145–151.
19. Tannock IF, de Witt R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
20. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–1520.
21. Porter AT et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805–813.
22. Quilty P et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33–40.
23. Saad F et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.
24. Autier et al. Cancer survival statistics should be viewed with caution. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1050–1052.

Cancerul invaziv de vezică urinară: Recomandările clinice ESMO de diagnostic, tratament și urmărire posterapeutică

J. Bellmunt^{1,2}, S. Albiol², V. Kataja³ and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group *

¹ Department of Medical Oncology, University Hospital del Mar

² Department of Medical Oncology, Instituto Oncológico Teknon, Barcelona, Spain

³ Department of Oncology, Vaasa Central Hospital, Vaasa and Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland

Annals of Oncology 2009; 20 (Supplement 4): iv79- iv80 (doi:10, 1093/annonc/mdp136)

Incidența

Incidența brută a cancerului invaziv de vezică urinară în Uniunea Europeană este de 19,5/100.000/an, mortalitatea este de 7,9/100 000 an; 70% din pacienții cu cancer de vezică urinară sunt cu vârste >65 ani.

Diagnostic

Diagnosticul histopatologic se va efectua conform clasificării OMS (Tabel 1) după o biopsie obținută în urma rezecției transuretrale (TUR) a tumorii primare. 90% din carcinoamele vezicii urinare sunt carcinoame tranziționale.

Tabel 1. Consensul WHO/ISUP 1998, Consensul WHO, 2004

Papilloma
Neoplasm urotelial papilar cu potențial redus de malignitate
Carcinom urotelial de grad redus
Carcinom urotelial de grad crescut

WHO, World Health Organisation,; ISUP, International Society of Urologic Pathology.

Stadializare și evaluarea riscului

Pentru stadializare sunt necesare anamneza completă, examenul fizic, hemoleucograma, creatinina, radiografia toracică (sau examenul CT), examenul CT a abdomenului și pelvisului și citologia urinară. Examenle diagnostice suplimentare precum scintigrafia osoasă se recomandă dacă există simptomatologie clinică sugestivă.

Trebuie efectuate examinarea cistoscopică și TUR cu examinarea bimanuală sub anestezie (EUR), cu biopsie și determinarea mărimii tumorii și prezența extensiei extravezicale sau invazia la organe adiacente.

Tratamentul cancerului de vezică urinară este bazat pe datele examenului patologic după biopsie, cu atenție la histologie, gradul de diferențiere tumorală și profunzimea invaziei. Pacienții cu neoplasm invaziv de vezică urinară trebuie stadializați conform sistemului de stadializare TNM și grupat în categoriile menționate în tabelul 2.

Tabel 2. Stadiile cancerelor invazive de vezică urinară

Stadiul I	T1	No	Mo
Stadiul II	T2a- T2b	No	Mo
Stadiul III	T3-4a, T4a	No	Mo
Stadiul IV	T4b	No	Mo
	orice T	N1-3	Mo
	orice T	orice N	M1

Tratamentul stadiului I de boală

TUR este tratamentul de elecție urmat de terapia intravezicală sau de supravegherea atentă la pacienții cu boală de risc scăzut (*low risk*). O instilație imediată de chimioterapie după TUR scade riscul relativ de recidivă cu 40% [I, A].

Pacienții cu boală cu risc crescut (tumori recidivate, mari, multifocale, profund-invazive, slab diferențiate sau carcinom *in situ*) trebuie tratate cu bacil Calmette-Gueriin (BCG) intravezical după UR inițial [I, A] sau cistectomie radicală. Dacă nu există nici un răspuns la BCG, cistectomia trebuie considerată datorită riscului crescut de progresie a bolii. Dacă nu există nici un răspuns la BCG se va recurge la cistectomie datorită riscului de progresie.

Tratamentul stadiilor II și III de boală

Cistectomia radicală este tratamentul standard al pacienților cu cancere invazive de vezică urinară. Procedurile de conservare a vezicii urinare cu TUR și radioterapie singură sau concomitent cu chimioterapia sunt alternative rezonabile la cistectomie pentru pacienții care nu sunt capabili să suporte intervenția chirurgicală și pentru pacienții cu comorbidități [II, A].

Două studii mari randomizate și o meta-analiză susțin utilizarea chimioterapiei neoadjuvante înaintea cistectomiei în tumorile T2-T3 (cu invazie musculară). Beneficiul de supraviețuire demonstrat (5% la 5 ani) încurajează utilizarea chimioterapiei pe bază de săruri de platină la pacienții cu cancere vezicale invazive înainte cistectomiei radicale sau radioterapia definitivă [I, A].

Tratamentul stadiilor IV de boală

Chimioterapia cu asociații de platină cu metotrexat-vinblastină-doxorubicin-cisplatin sau gemcitabină-cisplatin (GC) prelungește supraviețuirea [I, A].

Ambele combinații sunt egal-eficace, deși GC este mai puțin toxică. Pacienții la care starea generală nu permite chimioterapia pot fi tratați paliativ cu regimuri cu carboplatin sau monochimioterapie cu taxani sau gemcitabină.

Pacienți selecționați cu boală local avansată (T4bN1) pot fi candidați pentru cistectomie și limfadenectomie pelvină sau radioterapie definitivă după tratamentul sistemic.

Rolul terapiei antiangiogenetice este în curs de studiu în linia I-a și II-a de tratament. Vinflumina pare să reprezinte o opțiune în linia II-a de tratament la pacienții în progresie după chimioterapia de linia I-a cu săruri de platină [I, B]. Radioterapia paliativă poate fi utilizată pentru reduce simptomele.

Evaluarea răspunsului

Evaluarea răspunsului prin cistoscopie și citologie este obligatorie la pacienții tratați cu BCG și la pacienții cu intervenții chirurgicale cu păstrarea vezicii urinare. În stadiul I, este necesară efectuarea unei biopsii pentru certificarea recidivei și evaluarea răspunsului complet (CR) în carcinoamele *in situ* (CIS).

Este necesară evaluarea răspunsului în cursul chimioterapiei prin teste radiografice. Criteriile RECIST trebuie utilizate pentru evaluarea răspunsului la chimioterapia sistemică.

Urmărire

Nu există un protocol general-acceptat de urmărire periodică a pacienților cu cancer vezical, motiv pentru care alternative posibile pot fi: (i) pacienții tratați prin chirurgie conservativă cu păstrarea vezicii urinare se vor supraveghea prin cistoscopie și citologia urinară la fiecare 3 luni în primii 2 ani și la fiecare 6 luni, ulterior; (ii) după cistectomie, controlul clinic la fiecare 3 luni în primii 2 ani și, la fiecare 6 luni timp de 5 ani.

Notă

Nivelele de evidență [I- V] și gradele de recomandare [A-D] conform utilizării de către Societatea Americană de Oncologie Clinică sunt menționate între paranteze.

Recomandările fără cotație sunt considerate ca justificate în practica clinică de către experții și corpul profesoral ESMO.

Bibliografie

1. Epstein JI, Amin MD, Reuter UR, et al. The World Health Organization International Society of Urologic Pathology (ISUP) consensus classification of urothelial (transitional cell) lesions, neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1435–1448.
2. Smith JA, Labasky RF, Cockett K, et al. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and T1S). *J Urol* 1999;162:1697–1701.
3. Sylvester R, Oosterlinck W, van der Meijden A. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a metaanalysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186–2190.
4. Skinner DG, Stein JP, Lieskovsky G, et al. Twenty-five-year experience in the management of invasive bladder cancer by radical cystectomy. *Eur Urol* 1998; 33(Suppl):25–26.
5. Stien JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. *J Clin Oncol* 2001; 19:666–675.
6. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19:89–93.
7. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002; 20:3061–3071.

8. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr EM, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002; 60:62–67.
9. Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:2106–2111.
10. Sternberg CN. Neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy of bladder cancer. Is there a role? *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl 4):273–279.
11. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859–866.
12. Sherif A, Holmberg L, Rintala E, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004; 45:297–303.
13. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* (2004) 171:561–569.
14. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; issue 2.
15. Advanced Bladder Cancer Overview Collaboration. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; issue 2.
16. Sternberg CN, Calabro F. Adjuvant chemotherapy for bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5:987–992.
17. Bellmunt J, de Wit R, Albiol S. New drugs and new approaches in metastatic bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* (2003) 47:195–206.
18. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, cisplatin vinblastine, doxorubicin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized, multinational, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 17:3068–3077.
19. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602–4608.
20. Sternberg CN, Donat SM, Bellmunt J, et al. Chemotherapy for bladder cancer: treatment guidelines for neoadjuvant chemotherapy, bladder preservation, adjuvant chemotherapy, and metastatic cancer. *Urology* 2007; 69 (1 Suppl):62–79.
21. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) and gemcitabine/cisplatin (GC) in patients with locally advanced (LA) or metastatic (M) urothelial cancer without prior systemic therapy. EORTC30987/Intergroup Study. In: *J Clin Oncol*. 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings part I, vol. 25, no. 18S.

22. Bellmunt J, Maroto P, Mellado B, et al. Phase II study of sunitinib as first line treatment in patients with advanced urothelial cancer ineligible for cisplatin-based chemotherapy. Proc 2008; *ASCO Genitourinary Cancers Symposium* (Abstr 291).

23. Bellmunt J, von der Maase H, Theodore C, et al. Randomized phase III trial of vinflunine (VFL) plus best supportive care (BSC) versus BSC alone as 2nd line therapy after a platinum-containing regimen, in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (TCCU). In: *J Clin Oncol*. 2008; *ASCO Annual Meeting Proceedings* part 1, vol. 26.

Carcinomul renal: Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

B. Escudier¹ & V. Kataja²

Din partea grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Institut Gustave Roussy, Villejuif, France;

²Department of Oncology, Vaasa Central Hospital, Vaasa and Kuopio University, Kuopio, Finland

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv81–iv82, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp137

Incidență

Carcinomul renal (RCC) este responsabil pentru 2-3% din totalul neoplaziilor la adulți, reprezentând a șaptea cauză de cancer la bărbați și a noua cauză de cancer la femei. Anual în lume sunt diagnosticate aproximativ 209.000 de cazuri noi de carcinom renal și se înregistrează 102.000 de decese.

Diagnostic și stadializare

RCC este o boală care afectează predominant sexul masculin (2:1), care debutează cel mai frecvent în a șasea sau a șaptea decadă de viață (vârsta mediană la debut fiind de aproximativ 60 ani).

Pacienții cu RCC se pot prezenta la debut cu simptome locale sau sistemice, deși de cele mai multe ori, boala este descoperită întâmplător datorită răspândirii pe scară largă a investigațiilor imagistice abdominale. Semnele și simptomele locale sunt reprezentate de hematurie, durere în flancul respectiv, sau decelarea unei mase abdominale palpabile, toate aceste simptome fiind grefate de pronostic negativ. Simptomele sistemice ca hipercalcemia, febră de etiologie neprecizată, eritrocitoză, sindromul consumptiv pot fi determinate de metastaze sau de fenomene paraneoplazice. Utilizarea ultrasonografiei și a altor mijloace imagistice ce vizualizează secțiuni transversale, a condus la descoperirea întâmplătoare a multor tumori renale asimptomatice, ceea ce a făcut să crească incidența tumorilor depistate în stadii incipiente în defavoarea bolii metastatice.

Diagnosticul este sugerat de obicei de ultrasonografie și confirmat de tomografia computerizată care permite evaluarea invaziei locale, invazia limfoganglionilor locoregionali sau prezența metastazelor. Examenul histopatologic al leziunii primare renale sau a unei metastaze confirmă diagnosticul și permite clasificarea patologică a bolii. Cele mai frecvente subtipuri histopatologic sunt carcinomul renal cu celule clare, urmat de cancerul papilar (tipul 1 sau 2) și apoi tumori rare ca cele cromofobe, tumori ale ductelor colectoare, ale medulare sau tumori neclasificabile.

Fuhrman a propus un sistem de clasificare cu patru grade, pe baza morfologiei nucleare, care are o importantă valoare prognostică în cazul RCC cu celule clare. Diferențierea sarcomatoidă nu reprezintă un subtip histologic aparte, dar caracterizează un tipar de creștere care poate apărea la toate subtipurile, sugerând boală agresivă. Au fost create mai multe modele de evaluare a riscului cu scopul determinării eligibilității, stratificării pacienților înrolați în studii de fază III și aprecierii evoluției pacienților.

Date centralizate la Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC, New York, NY) au condus la crearea unui sistem care a fost ulterior validat de cercetătorii de la Cleveland Clinic Foundation (Cleveland, OH) și este acum utilizat pe scară largă. Acest sistem include cinci variabile care sunt considerate factori de prognostic negativ: status de performanță Karnofsky scăzut (<70%), valori crescute ale lactatdehidrogenazei, valori scăzute ale hemoglobinei, valori

crescute ale calciului seric corectat și intervalul scurt (<1 an) de la diagnostic până la necesitatea introducerii tratamentului.

În funcție de aceste caracteristici, înainte de tratament pacienții sunt împărțiți în trei categorii de risc: scăzut (nu există nici unul dintre factorii de risc, supraviețuirea mediană aproximativ 30 de luni), intermediar (unul sau doi factori de risc, supraviețuirea mediană 14 luni), crescut (trei sau mai mulți factori de risc, supraviețuirea mediană 6 luni).

Se recomandă utilizarea sistemului TNM 2002 (Tabelul 1)

Tratament

Boala localizată

Tratamentul actual al bolii localizate este intervenția chirurgicală. Standardul terapeutic este nefrectomia parțială sau completă în funcție de dimensiunea tumorii. Tehnicile invazive minimale cum ar fi RFA și crioterapia, precum și tratamentul adjuvant sunt încă în stadiul investigational.

Boala metastatică

Intervenția chirurgicală. Nefrectomia în scop citoreductiv pare a fi benefică în cazul pacienților cu RCC stadiu metastatic și trebuie considerată standard terapeutic ; cu toate acestea nu trebuie efectuată fără discriminare. Rezeția metastazelor poate fi o opțiune mai ales în cazul pacienților care se prezintă cu o singură leziune.

Radioterapia poate fi utilizată în scop paliativ, mai ales pentru ameliorarea simptomelor produse de metastazele osoase.

Terapia sistemică .Până în momentul de față au fost aprobate șase medicamente pentru tratamentul RCC avansat: Interleukina 2 (IL-2), Interferon (IFN) α , sorafenib, sunitinib, temsirolimus și bevacizumab în combinație cu IFN (IFN și bevacizumab este un regim aprobat doar în Europa) (Tabelul 2).

Carcinomul cu celule clare: majoritatea studiilor au inclus pacienți cu această histologie.

Prima linie de tratament la pacienții cu pronostic bun și intermediar trebuie să fie sunitinib sau bevacizumab cu IFN, iar la cei cu prognostic rezervat (risc crescut) se recomandă administrarea de temsirolimus. Nu este pe deplin clarificat rolul IL-2, iar aceasta rămâne o opțiune la pacienți cu risc scăzut.

Tratamentul de linia a doua pentru pacienții care au eșuat după tratamentul cu citokine trebuie să fie reprezentat de sorafenib, sunitinibul putând fi o opțiune dacă luăm în considerare eficacitatea promițătoare a acestuia arătată în studiile de fază II.

De curând everolimus s-a dovedit a fi activ la pacienții care au eșuat după tratamentul cu inhibitori de tirozin-kinază. Acest medicament nu este încă aprobat.

Carcinomul cu celule non-clare. Există puține date în ceea ce privește eficacitatea terapiei în cazul acestui tip de cancer. Sunitinib și sorafenib sunt considerate opțiuni posibile, în ciuda eficienței limitate, dar pe baza unor date provenite dintr-un studiu de fază III, temsirolimus poate fi o alternativă. Studii prospective sunt în desfășurare pentru a stabili dacă aceste terapii sunt eficiente în cancerul cu celule non-clare.

Monitorizare

Nu există nici un protocol de monitorizare care să influențeze evoluția pacienților cu RCC în stadiul incipient. Nu se pot oferi recomandări nici în cazul urmării pacienților cu RCC stadiul avansat. Investigațiile radiologice și de altă natură trebuie să fie dictate de simptomatologia pacientului și depind de situația clinică a acestuia.

Tabelul 1. Stadializarea Carcinomului renal

T: Tumora primară	T1a	Tumoră ≤ 4 cm, limitată la nivelul rinichiului
	T1b	Tumoră >4 cm și ≤7 cm limitată la nivelul rinichiului
	T2	Tumoră >7cm limitată la nivelul rinichiului
	T3a	Tumora invadează glanda suprarenală sau grăsimea perirenală, dar nu depășește fascia Gerota
	T3b	Tumora invadează vena renală (sau ramurile ei segmentare) sau vena cavă, porțiunea subdiafragmatică
	T3c	Tumora invadează vena cavă, porțiunea supradiafragmatică sau invadează peretele venei cave
	T4	Tumora depășește fascia Gerota
N: limfoganglionii locoregionali	N1	Metastază într-un singur limfoganglion
	N2	Metastaze în mai mulți limfoganglioni
M: metastaze la distanță	M1	Prezența metastazelor la distanță

Tabelul 2. Algoritm al tratamentului sistemic pentru carcinomul renal

Histologie și linie de tratament	Grup de risc	Standard terapeutic	Opțiuni
Carcinom cu celule clare Prima linie de tratament	Scăzut sau intermediar	Sunitinib sau BEV+IFN	Citokine (inclusiv IL-2 în doze mari)
	Crescut	Temsirolimus	Sunitinib
Carcinom cu celule clare A doua linie de tratament	După citokine	Sorafenib	Sunitinib
	După TKI	Everolimus	
Carcinom celule non-clare			Temsirolimus Sunitinib Sorafenib

IFN, Interferon; IL, interleukină

Note

Bibliografie

- Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treatment Rev* 2008; 34: 193–205.
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655–663.
- Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cell carcinoma in the era of molecular targeted therapy. *J Urol* 2007; 177: 1978–1984.
- Motzer R, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271–2281.
- Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*

2004; 22: 454–463.

8. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 688–696.

9. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–134.

10. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–2524.

11. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Everolimus for advanced renal cell carcinoma. *Lancet* 2008; 372: 449–456.

12. Choueri T, Plantade A, Elson P et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 127–131.

13. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1723–1732.

Tumorile germinale testiculare seminomatoase: Recomandările clinice ESMO privind diagnosticul, tratamentul și urmărirea

H.-J. Schmoll¹, K. Jordan¹, R. Huddart², M. P. Laguna³, A. Horwich², K. Fizazi⁴, V. Kataja⁵
Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹ Department of Oncology/Haematology/Haemostaseology, University Hospital Halle, Halle, Germany

² Department of Academic Radiotherapy, Institute of Cancer Research, Royal Marsden Hospital, Sutton Hospital, UK

³ Department of Urology, AMC University Hospital, Amsterdam, The Netherlands

⁴ Department of Medicine, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France

⁵ Department of Oncology, Kuopio University Hospital, Kuopio and Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland

Annals of Oncology 2009; 29 (Supplement 4):iv83-iv88;doi:10.1093/annoc/mdp138

Incidența

Incidența cancerului testicular în Europa este în creștere, dublându-se la fiecare 20 de ani. Incidența actuală este de 63/100 000/an, cea mai înaltă rată fiind în țările nordice ale Europei (68/100 000/an). Mortalitatea este redusă (3,8 cazuri/100 000/an). Aproximativ 40% dintre aceste cancere testiculare sunt seminoame și 60% non-seminoame. Cancerul testicular invaziv se dezvoltă din carcinomul in situ (CIS)/ neoplasmul testicular intraepitelial (TIN), adesea descoperit în țesuturile testiculare nonmaligne reziduale. Biopsii randomizate au identificat că 2-5% dintre pacienții cu cancer testicular prezintă CIS în testiculul controlateral. Aceasta este în concordanță cu rata de 2-3% de incidență a cancerului testicular controlateral sincron sau metacron.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe histologia masei testiculare înlăturată prin orhiectomie inghinală sau prin chirurgie conservatoare [IV, B].

Biopsia sau valori crescute ale gonadotrofinei umane corionice beta (β -HCG) fără biopsie la pacienții care se prezintă cu sindrom tumoral extragonadal (pacienții cu HCG > 200 trebuie considerați ca non-seminoame) [IV, B].

În cazul tumorilor avansate și cu boală rapid progresivă ce necesită administrarea urgentă a chimioterapiei, diagnosticul poate fi bazat pe tabloul clinic tipic și prin evaluarea markerilor.

Tumorile germinale se pot prezenta ca boală extragonadală în retroperitoneu și mediastin într-un număr limitat de cazuri. La o treime dintre acești pacienți există CIS în testicul și o treime prezintă țesut cicatriceal (tumoră „burned out”), rămânând o treime dintre pacienți care prezintă boală germinală primară extragonadală, fără afectare testiculară. Acești pacienți se prezintă cu (adeno-)carcinom nediferențiat cu punct de plecare neprecizat, majoritatea cu markeri crescuți tipic și/sau cu număr crescut de copii ale izocromozomului i12p, care este specific în celulele tumorilor germinale.

Stadializarea și evaluarea riscului

Trebuie obținute: hemoleucogramă completă, creatinină, electroliți și enzime hepatice. Markerii tumorali [α -fetoproteina (AFP), β HCG și lactatdehidrogenaza (LDH)] sunt necesari pentru confirmare seminomului pur și pentru stabilirea riscului conform stadializării UICC/IGCCCG și indicelui prognostic. Markerii sunt recoltați înainte de orhiectomie și repetați la minim 7 zile după orhiectomie.

Seminomul pur, clasic, nu secretă AFP; totuși, în unele cazuri pot fi prezente valori crescute ale HCG. Pacienții cu valori crescute ale AFP trebuie tratați ca non-seminoame, chiar dacă histologia este de seminom pur.

Ecografia testiculară (transductor de 7,5 MHz) ar trebui efectuată, notând dimensiunea testiculului controlateral. Examenul CT toracic (nu este necesar pentru seminom în stadiul I), abdominal și pelvin [III, B]. Examenul RMN al sistemului nervos central este necesar numai în stadiile avansate sau în cazurile cu simptome. Scintigrafia osoasă ar trebui efectuată în situațiile în care există indicatori indirecti de afectare osoasă (ex. simptome).

Examenul PET-ul nu are o contribuție în stadiile inițiale ale seminomului [I, B], dar este o opțiune în stadiile II/III, în particular pentru a defini strategia terapeutică în cazul tumorilor reziduale.

Dacă fertilitatea reprezintă o problemă, trebuie efectuate: dozarea testosteronului total, a hormonului luteinizant (LH) și a hormonului stimulator foliculinic (FSH) (determinări preoperatorii), analiza spermei și prelevarea spermei pentru conservare (înainte de operație și chimioterapie).

În cazurile ganglioni retroperitoneali cu dimensiuni imagistic la limită (normal <1cm), examenul CT-ul trebuie repetat la 6 săptămâni mai târziu, înainte de definitivarea strategiei terapeutice.

Dacă imagistica este normală, scăderea valorilor markerilor tumorali trebuie monitorizată până la normalizare pentru a diferenția stadiul I și boala diseminată.

Definirea stadiului și stabilirea riscului trebuie efectuate conform UICC/American Joint Committee on Cancer (AJCC) și clasificării IGCCCG (Tabel 1).

Tabel 1. Stadializarea seminomului conform UICC/AJCC și clasificării IGCCCG

Stadiul clinic	categorie TNM (UICC/AJC)					Markeri tumorali serici (S)			Grup prognostic IGCCCG ^c
	T		N	M	S	LDH ^a	β-HCG (mUI/ml) ^b	AFP (ng/ml)	
0	pTis	Tumoră germinală intraepitelială	N0	M0	-	-	-	-	NA
IA	pT1	Limitat la testicul și epididim, fără invazie vasculară/limfatică; tumora poate invada tunică albuginee dar nu și tunică vaginală	N0	M0	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	NA
IB	pT2	Limitat la testicul și epididim, cu invazie vasculară/limfatică sau tumoră extinsă prin tunică albuginee cu implicarea tunicii vaginale	N0	M0	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	NA
	pT3	Invazia cordonului spermatic							

	pT4	invazia scrotului							
IIA	T _{oricare}		N1 (≤2 cm)	M0	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	NA
IIB	T _{oricare}		N2 (>2-5 cm)	M0	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	NA
IIC	T _{oricare}		N3 (>5 cm)	M0	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	Bun
IIIA/B/C	T _{oricare}		N _{oricare}	M1a (ganglioni limfatici non-regionali și/sau metastaze pulmonare)	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	Bun
IIIC	T _{oricare}		N _{oricare}	M1b (metastaze hepatice, osoase, SNC sau alte metastaze viscerale, ex. Intestinale sau cutanate; ±metastaze pulmonare)	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	Intermediar
IIIC	Tumoră primară mediastinală		N _{oricare}	M _{oricare}	S _{oricare}	Orice nivel	Orice nivel	Normal	Intermediar

^aN indică limita superioară a normalului pentru dozarea LDH

^bCave: nivelul β-HCG este redat în mUI/ml; pentru a converti în ng/ml, divizați prin 5

^cPrognosticul negativ nu se aplică în seminom

LDH, lactat dehidrogenază; HCG, gonadotropină corionică umană; SNC, sistem nervos central; NA, nu poate fi aplicat.

Pentru încadrarea histologică se va utiliza clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și buletinul histologic trebuie să specifice localizarea tumorii, dimensiunea, multicentricitatea, extensia tumorii (ex. în *rete testis* sau alte țesuturi), categoria pT (UICC), tipul histopatologic (OMS) și prezența sincițiotrofoblastului. În tumorile pluriforme, trebuie descrise fiecare componentă individuală, cu prezența procentuală sau absența invaziei vasculare (venoasă sau limfatică) și prezența TIN.

Tratamentul tumorii primare

Orhiectomia reprezintă standardul de îngrijire și orhiectomia parțială poate fi efectuată în situații specifice [II, B].

Chirurgia tumorii primare ar trebui efectuată înaintea oricărui tratament ulterior, cu excepția bolii metastatice ce amenință viața pacientului și a diagnosticului clinic evident de tumoră germinală prin creșterea markerilor ce necesită chimioterapie imediată.

Analiza markerilor tumorali ar trebui efectuată înainte de chirurgie și, dacă valorile sunt crescute, la 7 zile după chirurgie pentru a determina timpul de înjumătățire. Markerii tumorali ar trebui monitorizați până la normalizare. Markerii ar trebui dozați după chirurgie, chiar dacă sunt normali.

Orhiectomia radicală

Orhiectomia radicală este efectuată printr-o incizie inghinală [II, A]. Orice violare a scrotului pentru biopsiere sau chirurgie deschisă trebuie cu hotărâre evitată. Testiculul afectat este rezecat alături de cordonul spermatic la nivelului inelului intern inghinal.

Un examen extemporaneu la gheață este recomandată în cazurile cu dubiu (tumori mici) înainte de chirurgia definitivă [II, B], pentru a permite chirurgia cu preservarea organului.

Chirurgia conservatorie/orhiectomia parțială

Orhiectomia radicală poate fi evitată și înlocuită de chirurgia de preservare a organului; totuși, numai în centrele cu experiență mare și, în particular, la cazurile cu tumori sincrone bilaterale, metancrone controlaterale testiculare (secundare), tumorile pe testicul unic și funcție endocrină suficientă și testicul controlateral atrofic.

După rezecția locală, țesutul testicular restant conține, întotdeauna, TIN care poate fi distrus prin radioterapie adjuvantă. Radioterapia poate fi și ar trebui amânată la pacienții care doresc copii, dar pe o perioadă cât se poate de scurtă.

Biopsia controlaterală pentru diagnosticul TIN

Aproximativ 3-5% dintre pacienții cu cancerul testicular prezintă TIN în testiculul controlateral cu risc foarte crescut de recidivă ($\geq 34\%$) cu atrofie testiculară (volum < 12 ml), vârstă < 40 ani și tumoră germinală extragonadică înainte de chimioterapie ($\geq 33\%$), dar numai la 10% post-chimioterapie. Dacă nu este tratat, se dezvoltă tumorile invazive testiculare la 70% dintre cei cu TIN- pozitiv în decurs de 7 ani de la diagnostic.

Sensibilitatea și specificitatea unei biopsii aleatorii pentru a detecta TIN este foarte crescută. Prin urmare, pacienții trebuie informați de riscul potențial al TIN și se ar trebui propusă o biopsie în testiculul controlateral. Totuși, pacienților trebuie să li se ofere oportunitatea de a decide dacă trebuie efectuată o biopsie sau numai efectuată supravegherea periodică, - presupunând aceeași rată de supraviețuire (aproape 100%), indiferent de strategia aleasă.

Dacă pacientul a efectuat chimioterapie, biopsia nu trebuie efectuată mai devreme de 2 ani de la tratament.

Tratamentul TIN

Dacă pacientul a fost diagnosticat cu TIN, opțiunile includ: tratament imediat definitiv, supravegherea cu tratament activ temporizat sau nici un tratament. Strategia ar trebui aleasă de către pacient în funcție de necesitățile individuale, în special dacă fertilitatea reprezintă o problemă. Totuși, potențialul de fertilitate este, adesea, foarte scăzut la acest grup de pacienți. Dacă fertilitatea trebuie menținută, tratamentul definitiv ar trebui temporizat și substituit cu supraveghere activă până la concepție, urmat apoi de tratament activ sau supraveghere periodică ulterioară. Dacă fertilitatea nu este relevantă, se va efectua iradierea cu 16-20Gy (2 Gy pe fracție, 5x/săptămână) [III] (ce mai puternică dovadă este pentru 20 Gy).

La pacienții cu TIN și fără tumoră gonadală (diagnostic incidental, ex.: biopsie pentru infertilitate sau tumori germinale extragonadale), orhiectomia este preferată iradierii, datorită afectării potențiale a testiculului controlateral, neafectat de iradierea prin disipație.

Pentru TIN la pacienții care primesc chimioterapie, chimioterapia determină eradicarea TIN la două treimi dintre pacienți. Prin urmare, tratamentul TINI este indicat doar dacă se ia în considerare re-biopsierea după chimioterapie; totuși, nu mai devreme de 2 ani după chimioterapie. În loc de tratamentul definitiv al TIN, este puternic recomandată urmărirea pacientului doar prin monitorizare, incluzând posibilitatea unei (re)biopsii.

Tratamentul stadiului I

Aproximativ 75% dintre pacienți cu seminom prezintă boala în stadiul I, cu o supraviețuire >99%, independent de strategia aleasă. Cel mai important, este minimalizarea efectelor secundare ale tratamentului, în măsura posibilităților. Tratamentul activ (adjuvant) ar trebui evitat și substituit cu supravegherea activă independent de riscul de recidivă (Tabel 2).

Rata recidivei la 5 ani este de 12%, 16% și 32% la pacienții fără factori de risc, cu un factor de risc și cu doi factori de risc (tumori ≥ 4 cm; invazia rete testis), respectiv [II, B]. La 97%, recidiva apare la nivel retroperitoneal sau la nivelul ganglionilor limfatici iliaci proximali. Recidiva tardivă este posibilă chiar și după 10 ani, în cazuri foarte rare.

O strategie adaptată riscului, cu selecția tratamentului adjuvant în funcție de riscul individual este, actual în curs de studiu și, încă, experimentală.

Cu strategia de supraveghere singură ca abordare standard, până la 88% dintre pacienții din populația standard, nu necesită tratament după ablația tumorii locale. Numai dacă supravegherea nu este posibilă, alternativele precum: adjuvanța cu carboplatin (un ciclu, AUC 7) [I, A] sau radioterapia adjuvantă (20 Gy cu 2 Gy pe fracție; câmpuri para-aortice) (pentru descrierea câmpurilor vezi Tabelul 3) sunt echivalente ca eficacitate.

Ambele opțiuni oferă toxicitatea secundară a unui tratament activ local sau sistemic la 100% dintre pacienți și, asociază și toxicitatea chimioterapiei complete cu BEP la cei 3-5% dintre pacienții cu recidivă după tratamentul adjuvant. Prin urmare, supravegherea oferă cea mai redusă toxicitate dintre toate tratamentele.

Tratamentul stadiilor IIA (ganglioni limfatici 1-2 cm)/ borderline IIB (ganglioni limfatici 2-2,5 cm)

Stadiul clinic IIA ar trebui verificat, nu numai prin imagistica standard, ex.: biopsie cu ac, înainte de începerea chimioterapiei sistemice.

Tratamentul standard este radioterapia pe ganglionii para-aortici și iliaci ipsilaterali până la 30 Gy cu 2 Gy pe fracție (Tabel 3).

Chimioterapia (3 cicluri BEP sau EP 4 cicluri, dacă există argumente împotriva bleomicinei) este o opțiune echivalentă cu toxicitatea diferită și mai acută, dar, probabil, cu risc mai redus de apariție a neoplaziilor secundare.

Tratamentul stadiului IIB (ganglioni limfatici 2,5-5 cm)

Trei cicluri de BEP reprezintă standardul (schemă de 3 sau 5 zile). Dacă există argumente împotriva bleomicinei [reducerea capacității pulmonare, emfizem, mari (ex)fumători, etc.], atunci se recomandă patru cicluri de EP (Tabel 2).

Pentru pacienții care refuză sau nu sunt candidați la chimioterapie, radioterapia pe câmpurile para-aortic și iliac ipsilateral până la 36 Gy cu 2 Gy pe fracție este standard (Tabel 3).

Tratamentul seminomului avansat, stadiile IIC/III

Chimioterapia cu BEP este tratamentul standard (Tabel 2): trei cicluri pentru pacienții din categoria cu prognostic favorabil (schemă de 3 sau 5 zile) și patru cicluri pentru cei din categoria cu prognostic intermediar (schemă de 5 zile) (vezi mai jos).

Tabel 2. Algoritm de tratament pentru seminoame

Stadiu clinic	Tratament standard	Doar dacă tratamentul standard nu poate fi aplicat	Status după tratament	Management ulterior	Managementul recidivei/progresiei
I	Supraveghere	Tratament adjuvant Carboplatin AUC 7, un ciclu Radioterapie ^a	Fără tumoră	Urmărire	Chimioterapie ca pentru stadiile IIC/III
IIA (1-2 cm) IIB 'borderline' (2-2,5cm)	Radioterapie	Chimioterapie BEP x 3 cicluri Argumente împotriva bleomicinei EP x 4 cicluri	RC Tumoră reziduală	Urmărire Urmărire	Dacă a efectuat radioterapie: chimioterapie ca pentru stadiile IIC/III
IIB (2,5 – 5 cm)	Chimioterapie BEP x 3 cicluri Argumente împotriva bleomicinei BE x 4 cicluri	Radioterapie	RC	Urmărire	Dacă a efectuat chimioterapie: chimioterapie de salvare; considerați radioterapia pentru recidiva locală
IIC/III	Chimioterapie Prognostic bun (IGCCCG): BEP x 3 cicluri (3 sau 5 zile)	Chimioterapie EP x 4 cicluri	RC Tumoră reziduală: < 3cm: PET opțional	Urmărire Fără PET: urmărire PET negative: urmărire PET pozitiv: Rezecție sau alternativă Urmărire	Recădere după RC/NED Chimioterapie standard de salvare Recidivă mică localizată: consider radioterapie Progresie sub urmărire, boală reziduală,

	Prognostic intermediar (IGCCCG): BEP x 4 cicluri		>3 cm: PET recomandat	Fără urmărire rezeecție PET negative: urmărire PET pozitiv: consider rezeecția	PET: sau PET: negativ: PET pozitiv:	nerezecabilă Chimioterapie de salvare Exceptional: (re)iradiere locală
--	--	--	-----------------------	--	-------------------------------------	---

^aVezi Tabel 3 radioterapie
AUC, area under the curve

În cazul unui risc crescut de toxicitate pulmonară indusă de bleomicină, trei cicluri de BEP, la pacienții cu prognostic bun, pot fi substituite cu patru cicluri EP. La pacienții cu prognostic intermediar, substituirea bleomicinei cu ifosfamida, fără a crește numărul de cicluri, pare a fi o opțiune adecvată [I, B].

Chimioterapia constă în BEP administrat ca o schemă de 5 sau 3 zile pentru pacienții cu prognostic bun și ca o schemă de 5 zile pentru pacienții cu prognostic intermediar [I,B]. Shema de 5 zile este: cisplatin 20 mg/m² (30-60 min), zilele 1-5; etoposid 100 mg/m² (30-60 min), zilele 1-5; bleomicină 30 mg (absolut) bolus, zilele 1,8 și 15. Protocolul de 3 zile este: cisplatin 50 mg/m² (30-60 min), zilele 1-2; etoposid 165 mg/m² (30-60 min), zilele 1-3; bleomicină 30 mg (absolut) bolus, zilele 1, 8 și 15.

Tabel 3. Dozele de iradiere și cîmpurile pentru seminomul în stadiu inițial

Stadiu clinic	Câmpul de iradiere	Doză/fracție/timp
I	Câmp para-aortic Limita superioară a T11 Limita inferioară L5 Extensie laterală: hilul renal ipsilateral Contolateral: procesul transvers al vertebrelor lombare	20Gy/10 fracții/2 săptămâni
IIA/B borderline'	Para-aortic + câmp iliac ipsilateral Limita superioară a T11 Limita inferioară a acetabulumului ipsilateral Extensie laterală ca la stadiul I	30 Gy/15 fracții/3 săptămâni
IIB	Para-aortic + câmp iliac ipsilateral Limita superioară a T11 Limita inferioară a acetabulumului ipsilateral Extensie laterală: modificat individual conform extensiei ganglionilor limfatici + margină adițională de siguranță de 1-1,5 cm	30 Gy/18 fracții/3,5 săptămâni

Tabel 4. Urmărirea în seminom

Stadiu clinic	Strategie	Investigații (anul)						
			1	2 ^a	3	4	5 ^a	6-10 ^a
I	Supraveghere	Examen	4x	4x	3x	2x	2x	1x

		fizic/merkeri ^b						
		Radiografie torace	2x	2x	1x	1x	1x	-
		CT abdominal	2x	2x	1x	1x	1x	-
	Carboplatin	Examen fizic/merkeri ^b	4x	3x	2x	2x	2x	(1x)?
		Radiografie torace	2x	2x	2x	1x	1x	(1x)?
		CT abdominal	2x	2x	1x	-	1x	(1x)?
	Radioterapie	Examen fizic/merkeri ^b	4x	3x	2x	2x	2x	-
		Radiografie torace	2x	2x	2x	1x	1x	-
		CT abdominal/pelvis	2x	2x	1x	-	1x	-
IIA/B	Radioterapie	Examen fizic/merkeri ^b	4x	3x	2x	2x	2x	-
		Radiografie torace	3x	1x	1x	1x	1x	-
	Chimioterapie	CT abdominal/pelvis	2x	1x	-	-	1x	-
IIC/III bun	Chimioterapie	Examen fizic/merkeri ^b	6x	3x	2x	2x	2x	-
		Radiografie torace	3x	3x	1x	1x	1x	-
IIC/III intermediar		CT abdominal/pelvis	CT 1-4x până la RC cu sau fără chirurgie, ulterior în funcție de radiografiile toracice					

În cazul răspunsului complet, numai supravegherea periodică este necesară. În cazul tumorilor reziduale >3 cm, PET-ul (la minim 6 săptămâni după chimioterapie) este recomandat și este opțional în leziunile reziduale <3 cm (în leziunile <3 cm, valoarea predictivă este mai puțin demonstrată).

Dacă PET-ul este pozitiv, aceasta reprezintă o dovadă importantă pentru tumoră activă reziduală și rezecția trebuie luată în considerare. Dacă PET-ul este negativ, doar urmărirea, fără tratament activ este necesară. Dacă nu se efectuează PET, leziunile >3 cm pot fi rezecate sau urmărite până la rezoluție sau progresie.

Tratamentul de salvare

Recăderea după radioterapia stadiilor inițiale de seminom

Chimioterapia este tratamentul ales (chimioterapie standard ca în stadiile IIC/III).

În cazurile cu recidivă locală cu volum redus, (re-) iradierea poate fi considerată în loc de chimioterapie, în particular dacă intervalul a fost lung și recidiva nu este diseminată.

Recidiva după chimioterapia primară

Chimioterapia de salvare. Recăderea după o perioadă mai lungă de timp (>3 luni) după un răspuns inițial favorabil nu reprezintă întotdeauna o situație de chimiorezistență la sărurile de platină. Cisplatinul reprezintă o componentă a protoalelor de salvare, preferabil împreună cu alți agenți care nu au fost utilizați în prima linie de tratament. După a doua linie de tratament și, în anumite situații, chiar și după a treia linie de tratament, chimiosensibilitatea poate fi încă prezentă.

Chimioterapia standard de salvare de primă linie este reprezentată de doze standard de VIP, TIP sau VeIP. Nu există nici un beneficiu demonstrat al chimioterapiei „high dose” în prima sau a doua linie de tratament de salvare.

La pacienții refractari, ex. acei care nu ajung niciodată la un răspuns complet al markerilor după prima linie de tratament sau nu au răspuns favorabil după terapia de salvare, nu poate fi recomandat niciun tratament standard. Gemcitabină/paclitaxel poate fi considerată o opțiune. Chimioterapia *high dose* în această situație este experimentală și trebuie efectuată în cadrul studiilor clinice. Chirurgia trebuie să fie o componentă a strategiei, în special la pacienții cu boală localizată sau recidivă tardivă cu răspuns nesatisfăcător la chimioterapie. Pacienții ar trebui incluși în trialuri clinice și direcționați către centre specializate, oricând este posibil.

Evaluarea răspunsului în boala metastatică

Efectul tratamentului trebuie monitorizat prin măsurători (radiografie torace, CT și markeri) la o lună după terminarea tratamentului [IV, B]. În cazul existenței unei mase de țesut rezidual, examenul PET este recomandat [II].

Urmărire

Programele de urmărire recomandate sunt foarte pragmatice și nu au fost niciodată validate. Tabelul 4 reprezintă un exemplu pentru un astfel de program

Notă

Nivelul de evidență [I-IV] și gradele de recomandare [A-D] așa cum sunt folosite de American Society of Clinical Oncology sunt indicate în paranteze pătrate. Afirmațiile fără cotație au fost considerate ca aplicabile unui standard de practica clinică oncologică de către experți și conferințele de consens.

Bibliografie

1. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5597–5602.
2. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:702–706.
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594–603.
4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15:1377–1399.
5. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53:478–496.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53:497–513.
7. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008; 98:1894–1902.
8. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64:182–197.

9. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10:1762–1768.
10. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14:1106–1113.
11. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* (2001) 19:1629–1640.
12. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* (1998) 16:1287–1293.
13. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197—The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* (2007) 25:1310–1315.
14. de Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* (2006) 24:5482–5492.
15. Huddart R, Kataja V. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2008) 19(Suppl 2):ii52–ii54.
16. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* (2005) 16:1152–1159.

Tumorile germinale testiculare non-seminomatoase: Recomandările ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

H.-J. Schmoll¹, K. Jordan¹, R. Huddart², M. P. Laguna³, A. Horwich², K. Fizazi⁴, V. Kataja⁵
Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹ Department of Oncology/Haematology/Haemostaseology, University Hospital Halle, Halle, Germany

² Department of Academic Radiotherapy, Institute of Cancer Research, Royal Marsden Hospital, Sutton Hospital, UK

³ Department of Urology, AMC University Hospital, Amsterdam, The Netherlands

⁴ Department of Medicine, Institute Gustave Roussy, Villejuif, France

⁵ Department of Oncology, Kuopio University Hospital, Kuopio and Vaasa Central Hospital, Vaasa, Finland

Annals of Oncology 2009; 20(Supplement 4): iv89- iv96 (doi:10.1093/annonc/mdp139)

Incidența

Incidența cancerului testicular în Europa este în creștere, dublându-se la fiecare 20 de ani. Incidența actuală este de 63/100 000/an, cea mai înaltă rată fiind în țările nordice ale Europei (68/100 000/an). Mortalitatea este redusă (3,8 cazuri/100 000/an). Dintre tumorile testiculare, 40% sunt seminoame și 60% non-seminoame. Cancerul testicular invaziv se dezvoltă din carcinomul *in situ* (CIS)/ neoplazia testiculară intraepitelială (TIN), adesea descoperită în țesuturile testiculare non-maligne reziduale. Prin biopsiere randomizată, 2-5% dintre pacienții cu cancer testicular prezintă CIS în testiculul controlateral. Această rată este în concordanță cu rata de 2-3% de incidență a cancerului testicular controlateral sincron sau metacron.

Diagnostic

Diagnosticul este bazat pe histologia masei testiculare prelevată prin orhiectomie inghinală sau prin chirurgia conservatoare [IV, B].

Biopsia sau în locul acesteia, valorile crescute de α -fetoproteină (AFP) și/sau gonadotropina corionică umană (HCG) fără biopsie la pacienții care se prezintă cu sindrom tumoral extragonadal [IV,B].

În cazul tumorilor avansate cu progresie rapidă care necesită administrarea urgentă a chimioterapiei, diagnosticul poate fi realizat numai pe baza tabloului clinic tipic și creșterea markerilor singură.

Tumorile germinale se pot prezenta ca boală extragonadală retroperitoneală sau mediastinală într-un număr limitat de cazuri.

Stadializare și stabilirea prognosticului

Trebuie obținute: hemoleucogramă completă, creatinină, electroliți și enzime hepatice. Markerii tumorali (α FP, β HCG și LDH) sunt necesari pentru stabilirea riscului conform stadializării UICC/IGCCCG și indicelui prognostic. Markerii sunt determinați înainte de orhiectomie și repetați la minim 7 zile după orhiectomie (pentru diferențierea stadiilor și a grupului prognostic IGCCCG). HCG trebui monitorizat până la normalizare.

Ecografia testiculară (transductor de 7,5 MHz) ar trebui efectuată, de asemenea consemnând și dimensiunea testiculului controlateral. Examenul CT toracic, abdominal și pelvin trebuie efectuat [III,B]. Examenul RMN al sistemului nervos central este necesar doar în stadiile avansate sau în cazurile cu simptome. Scintigrafia osoasă ar trebui efectuată în situațiile în care există indicatori indirecti ai afectării osoase (ex. simptome).

Examenul PET nu este necesar și utilizarea sa de rutină nu este recomandată [I, B].

Dacă fertilitate este o problemă, trebuie efectuate: dozarea testosteronului total, a hormonului luteinizant (LH) și a hormonului stimulator folicular (FSH) preoperator, spermograma și prelevarea de spermă pentru conservare (înainte de chimioterapie).

În cazurile cu dimensiuni borderline în imagistică ale ganglionilor limfatici (normal <1cm), examenul CT trebuie repetat la 6 săptămâni înainte de definitivarea strategiei terapeutice.

Dacă imagistica este normală, scăderea valorilor markerilor tumorali trebuie monitorizată până la normalizare pentru a diferenția stadiul I și boala diseminată.

Consultarea precoce a unui oncolog este obligatorie.

Definirea stadiului de boală și a categoriei de risc trebuie efectuate conform stadializării UICC/American Joint Committee on Cancer (AJCC) și clasificării IGCCCG (Tabel 1).

Pentru histologie, se va utiliza clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (WHO) utilizată și raportul histologic trebuie să specifice: localizarea tumorii, dimensiunea, multicentricitatea, extensia tumorii (ex. invazia în *rete testis* sau alte țesuturi), categoria pT (UICC), tipul histopatologic (WHO) și prezența sincițiotrofoblastului. În tumorile pluriforme, fiecare componentă individuală ar trebui descrisă, cu raportarea procentului sau absența invaziei vasculare (venoasă sau limfatică) și prezența TIN.

Tabel 1. Stadializarea non-seminomului conform clasificării UICC/AJCC și IGCCCG

Stadiu clinic	TNM (UICC/AJCC)				Markeri tumorali serici (S) determinați după orhiectomie					Clasificarea clinică a prognosticului	
	T		N	M	S	LDH ^a	β-HCG ^b	AFP (ng/ml)			
0	pTis	Neoplazie germinal intratubulară	N0	M0	S0 ^c / SX ^d	Normal		Normal	Normal	NA	
IA	T1	Limitat la testicul și epididim, fără invazie vasculară/limfatică; tumora poate invada tunica albuginee dar nu și vaginala	N0	M0	S0	Normal		Normal	Normal	Risc redus (≤20%)	
IB	T2	Limitat la testicul și epididim, cu invazie vasculară/limfatică sau tumoră extinsă prin albuginee cu implicarea tunicii vaginale	N0	M0	S0	Normal		Normal	Normal	Risc crescut (≥50%)	
	T3	Invazia cordonului spermatic									
	T4	Invazia scrotului									
IS	T _{oricar} _e		N0	M0	S1	<1,5 x N	și	<5000	și	<1000	Bun
					S2	1,5-10 x N	sau	5000-50 000	sau	1000-10 000	Intermediar
					S3	>10 x N	sau	>50 000	sau	>10 000	Negativ
IIA	T _{oricar} _e		N1	M0	S0	Normal		Normal	Normal	NA	
			(≤2cm)		S1	<1,5 x N	și	<5000	și	<1000	

IIB	T _{oricar} e		N2 (>2-5cm)	M0	S0 S1	Norm al <1,5 x N	și	Normal <5000	și	Normal <1000	Bun
IIC	T _{oricar} e		N3 (>5cm)	M0	S0 S1	Norm al <1,5 x N	și	Normal <5000	și	Normal <1000	Bun
III A	T _{oricar} e		N _{oricare}	M1a (ganglioni non-regionali și/sau metastaze pulmonare)	S0 S1	Norm al <1,5 x N		Normal <5000		Normal <1000	Bun
III B	T _{oricar} e		N1-3 N _{oricare}	M0 M1a	S2	1,5-10 x N	sa u	5000- 50 000	s a u	1000- 10 000	Intermediar
III C	T _{oricar} e		N1-3 N _{oricare}	M0 M1a	S3 S3	>10 x N >10 x N	sa u sa u	>50 000 >50 000	a s u s a u	>10 000 >10 000	Negativ Negativ
	T _{oricar} e			M1b (ficat, os, CNS sau alte metastaze viscerale, ex. intestin, piele ± pulmonare)		Orice nivel		Orice nivel		Orice nivel	Negativ
III C	Tumoră primară mediastinală		N _{oricare}	M _{oricare}	S _{oricare}	Orice nivel		Orice nivel		Orice nivel	Negativ

Tratamentul tumorii primare

Orhiectomia reprezintă standardul de îngrijire și orhiectomia parțială poate fi efectuată în situații specifice [II, B].

Chirurgia tumorii primare ar trebui efectuată înaintea oricărui tratament ulterior, cu excepția bolii metastatice ce amenință viața pacientului și a diagnosticului clinic evident de tumoră germinală prin creșterea markerilor ce necesită chimioterapie imediată.

Analiza markerilor tumorali ar trebui efectuată înainte de chirurgie și, dacă valorile sunt crescute, la 7 zile după chirurgie pentru a determina timpul de înjumătățire. Markerii tumorali ar trebui monitorizați până la normalizare. Markerii ar trebui dozați după chirurgie, chiar dacă sunt normali.

Orhiectomia radicală

Orhiectomia radicală este efectuată printr-o incizie inghinală [II, A]. Orice violare a scrotului pentru biopsiere sau chirurgie deschisă trebuie cu hotărâre evitată. Testiculul afectat este rezecat alături de cordonul spermatic la nivelul inelului intern inghinal.

Un examen extemporaneu la gheață este recomandată în cazurile cu dubiu (tumori mici) înainte de chirurgia definitivă [II, B], pentru a permite chirurgia cu preservarea organului.

Chirurgia conservatorie/orhiectomia parțială

Orhiectomia radicală poate fi evitată și înlocuită de chirurgia de preservare a organului; totuși, numai în centrele cu experiență mare și, în particular, la cazurile cu tumori sincrone bilaterale, metacrone controlaterale testiculare (secundare), tumorile pe testicul unic și funcție endocrină suficientă și testicul controlateral atrofic.

După rezecția locală, țesutul testicular restant conține, întotdeauna, TIN care poate fi distrus prin radioterapie adjuvantă. Radioterapia poate fi și ar trebui amânată la pacienții care doresc copii, dar pe o perioadă cât se poate de scurtă.

Biopsia controlaterală pentru diagnosticul TIN

Aproximativ 3-5% dintre pacienții cu cancerul testicular prezintă TIN în testiculul controlateral cu risc foarte crescut de recidivă ($\geq 34\%$) cu atrofie testiculară (volum < 12 ml), vârstă < 40 ani și tumoră germinală extragonadică înainte de chimioterapie ($\geq 33\%$), dar numai la 10% post-chimioterapie. Dacă nu este tratat, se dezvoltă tumorile invazive testiculare la 70% dintre cei cu TIN- pozitiv în decurs de 7 ani de la diagnostic.

Sensibilitatea și specificitatea unei biopsii aleatorii pentru a detecta TIN este foarte crescută. Prin urmare, pacienții trebuie informați de riscul potențial al TIN și se ar trebui propusă o biopsie în testiculul controlateral. Totuși, pacienților trebuie să li se ofere oportunitatea de a decide dacă trebuie efectuată o biopsie sau numai efectuată supravegherea periodică, presupunând aceeași rată de supraviețuire (aproape 100%), indiferent de strategia aleasă.

Dacă pacientul a efectuat chimioterapie, biopsia nu trebuie efectuată mai devreme de 2 ani de la tratament.

Tratamentul TIN

Dacă pacientul a fost diagnosticat cu TIN, opțiunile includ: tratament imediat definitiv, supravegherea cu tratament activ temporizat sau nici un tratament. Strategia ar trebui aleasă de către pacient în funcție de necesitățile individuale, în special dacă fertilitatea reprezintă o problemă. Totuși, potențialul de fertilitate este, adesea, foarte scăzut la acest grup de pacienți. Dacă fertilitatea trebuie menținută, tratamentul definitiv ar trebui temporizat și substituit cu supraveghere activă până la concepție, urmat apoi de tratament activ sau supraveghere periodică ulterioară. Dacă fertilitatea nu este relevantă, se va efectua iradierea cu 16-20 Gy (2 Gy pe fracție, 5x/săptămână) [III] (cea mai puternică dovadă este pentru 20 Gy).

La pacienții cu TIN și fără tumoră gonadală (diagnostic incidental, ex.: biopsie pentru infertilitate sau tumori germinale extragonadale), orhiectomia este preferată iradierii, datorită afectării potențiale a testiculului controlateral, neafectat de iradierea prin disipație.

Pentru TIN la pacienții care primesc chimioterapie, chimioterapia determină eradicarea TIN la două treimi dintre pacienți. Prin urmare, tratamentul TIN este indicat doar dacă se ia în considerare re-biopsierea după chimioterapie; totuși, nu mai devreme de 2 ani după chimioterapie. În loc de tratamentul definitiv al TIN, este puternic recomandată urmărirea pacientului doar prin monitorizare, incluzând posibilitatea unei (re)biopsii.

Tratamentul postoperator

Pacienții trebuie tratați de către un oncolog cu experiență în managementul cancerului testicular. În stadiile precoce de cancer testicular non-seminomatos sunt mai multe opțiuni terapeutice cu diferite inconveniente și toxicități. Pacientul trebuie să fie înformat despre modalitățile terapeutice diferite, toxicitățile acute și tardive și rezultatele generale.

Dacă tratamentul este aplicat corect, rata de vindecare a pacienților cu tumori non-seminomatoase în stadiul I este de ~99%, stadiul IIA/B 98% și în stadiile avansate u prognostic favorabil de 90%, intermediar de 80% și nefavorabil de 60%.

Tratamentul tumorilor non-seminomatoase în stadiul I

Pacienții în stadiul I sunt împărțiți în categoria de risc scăzut (rată de recidivă de 20%) sau de risc crescut (cu rată de recidivă de 40-50%) în funcție de prezența sau absența invaziei vasculare (limfatice sau venoase). Prognosticul este excelent (98%-100%), cu oricare din opțiunile de tratament alese. Alegerea trebuie efectuată în funcție de toxicitățile acute și tardive, inconvenientul general al tratamentului și preferințele personale, incluzând preocupările pentru

fertilitate asociate cu planurile familiale. Conservarea spermei ar putea fi oferită dacă este ales tratamentul activ. Totuși, două sau chiar patru cicluri BEP sunt asociate cu fertilitate reziduală după refacerea leziunilor asociate chimioterapiei.

Numărul ciclurilor de chimioterapie adjuvantă este un subiect actual de cercetare. Opțiunea administrării unui singur ciclu de chimioterapie BEP este comparată prospectiv cu standardul actual de două cicluri BEP, datele preliminare indicând că un singur ciclu ar fi suficient [II A].

Tratamentul cancerului testicular non-seminomatos stadiul I cu risc scăzut

Opțiunea standard pentru categoria de risc scăzut fără invazie vasculară este supravegherea periodică (tabel 2). Dacă supravegherea nu este aplicabilă (ex. fără posibilitate de urmărire a markerilor tumorali și imagistică) chimioterapia adjuvantă cu două cicluri BEP este recomandată.

Tratamentul cancerului testicular non-seminomatos stadiu I cu risc crescut

Există două opțiuni terapeutice: supravegherea și chimioterapia adjuvantă (două cicluri BEP).

Riscuri și beneficii. Ambele opțiuni trebuie discutate, incluzând informații detaliate despre riscuri și beneficii. Supraviețuirea este aceeași (99%) indiferent de opțiunea aleasă.

- supraveghere: Rată de recidivă ~40-50%; astfel, chimioterapia (trei cicluri de BEP) este eventual necesară pentru numai 50% dintre pacienți.

- chimioterapia adjuvantă. Rata de recidivă ~3-4%, dar chimioterapia (două cicluri BEP) este folosită la 100% dintre pacienți.

Rolul limfadenectomiei retroperitoneale în stadiul I la pacienții cu risc redus/finalt

Doar pentru anumite cazuri, numai când supravegherea sau chimioterapia adjuvantă sunt refuzate de către pacient datorită unor motive foarte specifice, limfadenectomia retroperitoneală (RPLND) utilizând o tehnică de preservare a nervilor (*nerve-sparing* RPLND) poate fi luată în considerare. Acest tratament determină cel mai mare inconvenient cu cea mai redusă eficacitate și trebuie efectuat numai de către chirurghi specializați, pentru a minimaliza complicațiile, incluzând pierderea funcției ejaculatorii. Riscul de recidivă este scăzut dar nu eliminat (ex. metastaze pulmonare).

Tratamentul non-seminoamelor în stadiile IIA/B

Aceste stadii aparțin categoriei de prognostic favorabil în clasificarea IGCCCG.

Stadiul IIA, markeri negativi

Există două strategii echivalente.

- *strategia 1.* Doar urmărire la fiecare 6 săptămâni până la regresia/normalizarea sau progresia bolii și tratament în consecință (Tabel 3)

- *strategia 2.* Tratament activ cu, fie biopsie, fie limfadenectomie retroperitoneală (RPLND) cu procedură de conservare a nervilor.

Ambele opțiuni determină aceleași rezultate generale. Managementul ulterior depinde de rezultatele supravegherii periodice sau a limfadenectomiei retroperitoneale (Tabel 4).

Tabel 2. Algoritm de tratament în non-seminom stadiul I

Stadiu clinic	Clasificarea clinică a prognosticului	Tratament		
		Prima opțiune	A doua opțiune	A treia opțiune
IA	Risc redus (fără invazie vasculară)	Supraveghere	Chimioterapie adjuvantă (BEP x 2 cicluri)	Doar în anumite situații (ex. Dacă chimioterapia sau supravegherea au fost refuzate de pacient):
IB	Risc crescut (invazie)	Două opțiuni comparabile cu aceleași rezultate	Supraveghere sau chimioterapie	

	vasculară)	(>98%supraviețuire) cu toxicitate diferită: chimioterapia adjuvantă (BEP x 2 cicluri) sau supraveghere	adjuvantă (BEP x 2 cicluri)	RPLND cu cruțarea nervilor
--	------------	--	-----------------------------	----------------------------

Tabel 3. Algoritm de tratament în non-seminom stadiile IIA/B

Stadiu clinic	Tratament	Rezultate	Management ulterior
IIA markeri + IIB markeri ±	Chimioterapie standard BEP x 3 cicluri opțional: EP x 4 cicluri	RC Tumoră reziduală (>1cm) BP și markeri + BP și markeri – RP	Urmărire Rezeecție și urmărire BEP x 3 cicluri (EP x 4 cicluri, în caz de tumoră reziduală (>1 cm): rezeecție BEP x 3 cicluri (sau EP x 4 cicluri) sau ^a
IIA markeri -	Strategia 1 ^a urmărire doar la 6 săptămâni Strategia 2 ^a tratament activ: biopsie sau RPLND cu cruțarea nervilor	Regresie Stadiu patologic I Stadiu patologic IIA/B	RPLND cu cruțarea nervilor RPLND cu cruțarea nervilor Urmărire Supraveghere (independent de invazia vasculară) Urmărire sau ^a BEP x 2 cicluri sau ^a EP x 2 cicluri

^aOpțiuni echivalente

RC-răspuns complet, RP-răspuns parțial, BP-boală progresivă

Tabel 4. Algoritm de tratament pentru non-seminomul avansat, stadiile CS IIC-III

Grupul prognostic IGCCG	Su pr a vieț uir e	Tratament	Rezultate	Rezultatele următorului pas	Managem ent ulterior
Bun -Testicul /primar retroperitoneal și - Fără metastaze hepatice/osoase /SNC și -Markeri buni: -LDH <1,5 N ^a și -β-HCG <5000 mUI/ml ^b și -AFP <1000 ng/ml	90 %	BEP x 3 ciluri (schemă de 3 sau 5 zile) Dacă există argumente împotriva bleomicinei: PEI/~VIP x 3 cicluri	Dacă markerii s-au normalizat și nu există tumoră reziduală Dacă markerii s-au normalizat și există tumoră reziduală dar rezecabilă	Urmărire fără recădere Rezeecție R ¹ / ₂ → R ₀ , fără tumoră viabilă → R ₀ , tumoră viabilă prezentă<10 % → R ₀ , teratom →	Urmărire Chimiotera pie de salvare Urmărire Urmărire Urmărire
Intermediar -Testicul/primară	80 %	BEP x 4 cicluri Argumente împotriva		R ₀ , tumoră viabilă prezentă	Chimiotera pie de consolidar

retroperitoneală și Metastaze ganglionare non-regionale și/sau pulmonare -Markeri intermediari: -LDH >1,5-10 x N și/sau -β-HCG >5000-50 000 mUI/ml ^b și/sau -AFP >1000-10 000 ng/ml		bleomicinei: PEI/~VIP x 4 cicluri		>10%, sau → R? margini de rezecție neclare	e (ex. VIP x 2 cicluri)
Negativ -Primar mediastinal și/sau -Metastaze hepatice/osoase/SNC sau alte metastaze viscerale ± pulmonare și/sau -Markeri crescuți – oricare dintre: -LDH >10 x N și/sau -β-HCG >50 000 mUI/ml ^b și/sau -AFP >10 000 ng/ml	60 %		Dacă markerii nu s-au normalizat și există tumoră reziduală, potențial rezecabilă Dacă markerii s-au normalizat dar tumora este nerezecabilă și/sau multiple tumori reziduale ^c	Urmărire la 4-12 săptămâni markeri normalizați sau platou markeri crescuți Urmărire în caz de progresie: la 8 săptămâni >12 săptămâni <12 săptămâni	Rezecție Chimioterapie de salvare ^d Chimioterapie de salvare ^e Experimental (chimioterapie high-dose)

^aN indică limita superioară a valorii LDH

^bCave: nivelul β-HCG este dat în mUI/ml, pentru a converti în ng/ml divide prin 5

^cConsideră PET pentru pacienți în vederea planificării prognosticului și a managementului

^dConsideră chimioterapia experimentală pentru pacienții refractari (ex. noi medicamente)

^eConsidera, deasemenea, radioterapia locală, dacă este adecvată/aplicabilă

Stadiile IIA, markeri pozitivi sau IIB, markeri pozitivi sau negativi

Tratamentul standard este chimioterapia cu BEP trei cicluri (Tabel 3). EP patru cicluri poate fi folosit dacă există argumente împotriva bleomicinei.

În cazurile cu răspuns complet niciun alt tratament ulterior nu mai este necesar. În cazul prezenței unei tumori reziduale (ganglioni limfatici >1 cm în diametru) rezecția acestei leziuni reziduale ar trebui efectuată, urmată de monitorizarea de rutină (independent de rezultatele rezecției).

Tratamentul formelor non-seminomatoase în stadiul IS/IIC/ III

Opțiunile terapeutice în formele avansate non-seminomatoase din grupa de risc favorabil, intermediar și nefavorabil este prezentat în tabelul 4. Acest tabel indică, de asemenea, etapele

individuale pentru managementul ulterior în funcție de rezultatele chimioterapiei primare incluzând chirurgia secundară după chimioterapie și tratamentul de salvare.

La pacienții din grupa de prognostic favorabil, se recomandă 3 cicluri de chimioterapie BEP. BEP poate fi administrat în protocolul clasic, în 5- sau -3 zile [I, B]. Dacă sunt argumente contra utilizării bleomicinei, ex. factori care predispun la toxicitatea acută sau cumulativă indusă de bleomicină (pneumonită/fibroză), BEP poate fi substituit prin PEI (~VIP), 4 cicluri.

Ciclurile de chimioterapie trebuie repetate la fiecare 3 săptămâni, independent de valorile leucocitelor dar când valorile trombocitelor să fie mai mari de 100 000/mm³ (în ziua 22); numai în caz de trombocitopenie și infecție în ziua 22, ciclul următor va fi administrat în momentul refacerii hematologice.

Se recomandă tratament suportiv cu utilizarea G-CSF sau antibiotice și terapia antiemetică (antagonist 5HT₃ + corticosteroid + antagonist NK-1).

Managementul după chimioterapia primară

Dacă la momentul bilanțului, la 4 săptămâni după ultimul ciclu de chimioterapie persistă valori crescute ale markerilor și/sau tumoră reziduală, pasul următor depinde de situația individuală a pacientului.

În principiu, orice tumoră reziduală trebuie rezecată dacă nu există nici o creștere a valorii unui marker în cursul primelor săptămână după terminarea chimioterapiei.

În cazul aspectului de platou a valorilor unui marker, rezecția trebuie amânată câtă vreme există o șansă ca aceasta să reprezinte „*un pseudomarker în platou*” rezultat prin necroza tumorală încă în resorbție și eliberarea markerilor în sânge după chimioterapie.

Acești pacienți trebuie urmăriți, perioade scurte de timp până ce valorile markerilor se normalizează sau decizia finală va fi în favoarea rezecției retroperitoneale.

Managementul ulterior depinde de rezultatul tratamentului inițial și a chirurgiei secundare. În cazul răspunsului complet sau rezecției - R0 numai cu țesut cicatricial sau teratom diferențiat sau în >10% celule viabile în specimenul de rezecție se va administra chimioterapia de consolidare cu, de exemplu, 2 cicluri de chimioterapie cu regimul VIP [III].

În cazul rezecției incomplete a tumorii viabile și/sau a tumorii reziduale, se va administra chimioterapia de salvare ca și în cazul recidivei după remisiunea completă (RC) sau a progresiei după normalizarea markerilor în cazul leziunilor reziduale nerezecabile.

Monitorizarea în timpul și după tratament

Markerii tumorali trebuie determinați înaintea fiecărui ciclu de chimioterapie. La patru săptămâni după ultimul ciclu se vor determina markerii tumorali ca și imagistica (radiografia toracică, examenul CT sau IRM pe sediul inițial de boală)

Examenul PET scan este considerat ca experimental (nu se întreprinde în afara studiilor clinice).

Chimioterapia de salvare

Recidiva după o perioadă mai lungă (> 3 luni) după răspunsul inițial favorabil nu semnifică întotdeauna o situație de chimiorezistență la cisplatin. Cisplatin face parte din protocoalele de salvare, de preferat împreună cu alți agenți care nu au fost utilizați în prima linie de tratament. După tratamentul de linia II-a și, în unele cazuri, chiar după linia III-a, chimiosensibilitatea poate fi încă prezentă.

Chimioterapia de salvare standard de primă linie este regimul VIP, TIP sau VeIP în doze standard. Nu există nici un beneficiu demonstrat după tratamentul de salvare cu doze foarte mari (*high dose*) de chimioterapie fie în linia I-a, fie în linia II-a, la nici un subgrup de pacienți.

La pacienții refractari, ex. pacienți la care nu s-a obținut niciodată un răspuns complet prin negativarea completă a markerilor după prima linie de tratament sau la cei fără răspuns favorabil după tratamentul de salvare nu se poate recomanda un tratament standard.

Gemcitabina/paclitaxel poate fi considerată o opțiune. Chimioterapia *high dose* la acest subgrup este experimentală și trebuie utilizată în studiile clinice. Chirurgia trebuie să facă parte din strategia de tratament, particular la acei pacienți cu recidiva localizată sau tardivă și la cei cu răspuns redus la chimioterapie. Pacienții trebuie incluși în studiile clinice și tratați în centre cu experiență ori de câte ori este posibil.

Recidiva tardivă

Dacă este tehnic fezabilă, se va întreprinde rezecția chirurgicală a tuturor leziunilor tumorale indiferent de valorile markerilor tumorali, particular la acei pacienți care sunt puțin responsivi la chimioterapie. Dacă leziunile nu sunt complet rezecate, se va efectua cel puțin o biopsie pentru evaluarea histologică. Chimioterapia de salvare ar trebui începută.

Recidivele tardive (când chimioterapia a fost utilizată în management) vor răspunde mai puțin satisfăcător la o nouă chimioterapie (adesea tumorile *yolk sac*, AFP pozitive, teratoamele cu creștere lentă). Dacă pacientul răspunde la chimioterapia de salvare, se va preconiza chirurgia secundară ori de câte ori este posibil.

Toxicitatea tardivă

Există un risc de 3% de apariție a tumorii în testiculul controlateral în cursul primilor 15 ani (dacă TIN nu a fost diagnosticat sau diagnosticat și tratat prin radioterapie profilactică). Există un risc de cancer secundare incluzând leucemii, carcinomul gastro-intestinal, cancerul genitourinar, cancerul bronho-pulmonar și sarcoamele particular la nivelul zonelor prealabil iradiate.

Toxicitatea tardivă asociată chimioterapiei include boala cardiovasculară și sindromul metabolic (hipercolesteronemie, hipertensiunea și diabetul), hipogonadismul, neurotoxicitatea persistentă, sindromul Raynaud și ototoxicitatea.

Tabel 5. Urmărirea non-seminomului

Stadiu clinic	Strategie	Rata recăderilor		An					
				1	2 ^a	3	4	5 ^a	6-10 ^a
I	Supraveghere	Risc redus: ≤20%	Examen/markeri ^b	12x	4x	3x	2x	2x	?
			Radiografie torace	7x	4x	3x	2x	2x	?
		Risc crescut: ≥50%	CT abdominal	2x	1x	-	-	-	?
	Chimioterapie		Examen/markeri ^b	5x	3x	2x	2x	2x	?
		≤3%	Radiografie torace	3x	1x	1x	1x	1x	?
			CT abdominal	1x	-	-	-	-	?
IIA/B, IIC + III		Bun: 10%	Examen/markeri ^b	6x	3x	2x	2x	2x	-
	Chimioterapie	Intermediar: 20%	Radiografie torace	3x	3x	1x	1x	1x	-
		Negativ: 40%	CT abdominal/pelvin	CT 1-4x până la RC cu sau fără chirurgie, ulterior conform planului de radiografii toracice					

^aEfecte tardive > uree și electroliți, colesterol a-jeun (HDL, LDL), trigliceride, glicemie a-jeun, FSH, LH, testosteron.

^bAFP, β-HCG, LDH.

Urmărirea

Recidivele sunt cel mai frecvent diagnosticate prin creșterea valorilor markerilor tumorali.

Un număr redus de examinări CT în cursul urmăririi periodice este la fel de eficace ca cele cu frecvență mai mare [I, B] (nivel de evidență numai pentru stadiul I).

Toate alte recomandări nu sunt probate prin studii prospective dar servesc ca o bază pentru practica clinică (tabel 5). Urmărirea periodică o perioadă mai lungă de 5 ani este probabil relevantă pentru a detecta toxicitatea tardivă sau cancerul secundar cât mai precoce.

Notă

Nivelele de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A-D] conform utilizării de către Societatea Americană de Oncologie Clinică sunt menționate între parantezele pătrate. Recomandările fără cotație sunt considerate ca aplicabile unui standard al practicii clinice de către experți și conferințele de consens.

Bibliografie

1. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5597–5602.
2. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:702–706.
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594–603.
4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15:1377–1399.
5. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53:478–496.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53:497–513.
7. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J, et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008; 98:1894–1902.
8. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64:182–197
9. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* (1992) 10:1762–1768.
10. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14:1106–1113.
11. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer

Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19:1629–1640.

12. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* (1998) 16:1287–1293.

13. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197—The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1310–1315.

14. de Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5482–5492.

15. Huddart R, Kataja V. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19(Suppl 2) :ii52–ii54.

16. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16:1152–1159.

MIELOMUL MULTIPLU RECOMANDARILE CLINICE ESMO PENTRU DIAGNOSTIC, TRATAMENT SI MONITORIZARE

J.-L. Harousseau¹ & M. Dreyling²

¹Department of Hematology, University Hospital Hotel-Dieu, Nantes, France;

²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv97–iv99, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp140

Incidența

Incidența mielomului multiplu (MM) este de 6.0/100.000/an în Europa cu o vârstă medie de diagnosticare între 63 și 70 ani; mortalitatea este de 4.1/100.000/an

Diagnostic:

Diagnosticul trebuie bazat pe următoarele teste:

Detecția și evaluarea componentei monoclonale (M) prin electroforeza proteinelor serice și urinare (urina pe 24 ore); cuantificarea imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM; caracteristicile lanțurilor grele și usoare prin imunofixare; determinarea lanțurilor libere serice pentru monitorizarea MM nonsecretor.

Evaluarea funcției medulare și infiltratului plasmocitar. Medulograma și biopsie osoasă sunt opțiunile standard în detectarea cantitativă și/sau calitativă a celulelor plasmocitare medulare.

Evaluarea leziunilor litice osoase. Radiografierea întregului sistem osos este recomandată. Imaginile de rezonanță magnetică (MRI) aduc detalii importante și sunt recomandate dacă se suspicionează compresie medulară.

Evaluarea biologică indicată în diferențierea MM simptomatice și asimptomatice : hemoglobina (hemograma completă), creatinina serică, calcemia (clasificarea CRAB)

Aceste teste permit diferențierea dintre MM simptomatic, MM smoldering (sau indolent) și gamapatia monoclonală de semnificație nedeterminată.

Stadializare si factori de risc

Cel mai comun sistem de stadializare utilizat a fost clasificarea Durie-Salmon (Tabelul 1) . Un numar de parametri biologici au importanta in prognosticul bolii (beta 2 microglobulinemia, proteina C reactivă, lactat dehidrogenaza și albumina serică)

Tabelul 1. Clasificarea Durie-Salmon

Parametru	Stadiul I : toate criteriile de mai jos	Stadiul II: unul sau mai multe din criteriile de mai jos	Stadiul III unul sau mai multe si criteriile de mai jos
Hemoglobina	> 10 g/dl	8,5-10.0 g/dl	< 8,5 g/l
Calciu	< 3.0 mmol/l	<3.0 mmol/l	> 3.0 mmol/l
M-protein IgA IgG Lanturi usoare urinare	< 30 g/l <50g/l < 4 g/24h	30-50 g/l 50-70g/l 4-12 g/24 h	>50 g/l >70g/l >12 g/24 ore
Radiografie osoasa	normala	-	Trei leziuni litice
Subclasificare:	Stadiul A	Creatinina serica < 177 micromol/l	
	Stadiul B	Creatinina serica >/= 177 micromoli/l	

Nivelul de beta 2 microglobulina este utilizata cel mai frecvent. Asocierea ei cu albumina serica a condus la aparitia Sistemului de Stadializare International (International Staging System – ISS) care este o clasificare mai usor de utilizat. (Tabel 2).

Tabelul 2. Sistemul international de stadializare

IPI Grup I	Beta 2 M < 3.5 mg/l si albuminele serice > 3.5 g/dl
IPI Grup II	Beta 2 M < 3.5 mg/l si albumina serica > 3.5 g/dl sau beta 2M 3.5-5.5 mg/l
IPI grup III	Beta 2 M > 5.5 mg/l

Beta 2 M = beta 2 microglobulina

Citogenetica reprezinta factorul de prognostic major si ar trebui efectuată fie prin cariotiparea conventională sau analiza FISH. Cele mai relevante anomalii sunt del (13q), t(4;14) și del (17p) care sunt asociate cu un prognostic rezervat..

Tratament

Stadiul I sau mielomul asimptomatic

Tratamentul imediat nu este recomandat pentru pacienții cu mielom indolent

Stadiu avansat sau mielom simptomatic (CRAB) (II sau III)

Pacienți vârstnici. Combinatie orală de melfalan (9 mg/zi timp de 4 zile) și prednison (30 mg/zi timp de 4 zile) a fost terapia standard anterioară pentru pacienții ce nu au indicație de chimioterapie în doza mare urmată de transplant de celule stem.(I,A) Ciclurile terapeutice se repetă la fiecare 4-6 săptămâni până când se obține un răspuns stabil.

Polichimioterapia nu s-a dovedit a fi superioară și uneori a fost chiar inferioară în tratamentul pacienților vârstnici.(I,A)

Recent , doua studii randomizate au arătat că asocierea de melfalan-prednison cu talidomida (100 mg/zi) este superioara tratamentului cu melfalan-prednison.(I,A)

Bortezomib in combinatie cu melfalan-prednison de asemenea a adus creșterea semnificativă a supraviețuirii.(I,A) Un alt agent nou (lenalidomida) este în prezent testat în asociere cu doze mici de dexametazona la pacienții de peste 65 de ani.

Pacienți tineri. (<65 ani) . Pentru pacienții cu stare generală bună, chimioterapia în doză mare cu transplant autolog de celule stem este tratamentul standard.(II,B)

Incălcările de a crește rata remisiuniilor complete înainte de transplant sunt în desfășurare. În prezent terapia de inducție ar trebui să fie bazată pe dexametazona pentru a evita distrugerea

celulei stem produsă de agenții alkilanți. În studii randomizate, combinațiile de agenți noi (talidomida sau bortezomib) cu dexametazona sunt superioare regimului clasic VAD (vincristin, adriamicina și doza mare de dexametazona).

Melfalan 200 mg/mp i.v. este regimul preparator înainte de transplantul autolog. Celulele progenitoare din sângele periferic ar trebui folosite ca sursă de celule stem mai curând decât maduva osoasă. (III, B)

Dublu transplantul autolog de celule stem: trei studii randomizate au arătat superioritatea dublu transplantului față de efectuarea unui singur transplant autolog de celule stem. Cu toate acestea studiile efectuate în Franța (IFM 94) și Italia sugerează că dublu transplantul autolog de celule stem nu aduce avantaje pacienților aflați în remisie completă după o singură procedură de transplant autolog.

Asocierea pe termen lung de bisfosonați (oral sau iv) reduce incidența fracturilor și ar trebui administrată pacienților cu stadii III sau recăzuți după chimioterapia standard. (II, A).

Consolidare

Nu există nici o evidență convingătoare că terapia cu interferon post-transplant este utilă, dar bazându-ne pe 3 studii randomizate, întreținerea cu Talidomida crește rata remisiunii complete și prelungeste perioada de supraviețuire fără semne de boală și supraviețuirea totală. Cu toate acestea sunt date încurajatoare legate de dublu transplant/ condiționarea de intensitate redusă a allotransplantului au fost publicate, această strategie nu ar trebui propusă pentru pacienții cu risc standard ca primă linie de tratament datorită mortalității legate de transplant de 10-15% și riscului de sindrom grefă contra gazdă cronic.

În pacienții cu risc crescut, înainte de transplantul allogenetic ar trebui practicat în studii clinice.

Tratamentul mielomului recăzut/refractor

Regimuri similare celor folosite inițial pot induce o a doua remisiune. VAD nu mai este considerat opțiunea standard pentru pacienții recăzuți.

Talidomida este folosită mai mult în combinație cu dexametazona și/sau chimioterapie (inițial doza de 100-200 mg/zi) și poate duce la creșterea riscului de tromboză venoasă profundă, cu toate acestea, cel puțin la pacienții cu risc înalt (sindrom de liză tumorală, istoric de tromboză), ar trebui administrat tratament anticoagulant profilactic.

Bortezomib este folosit fie ca agent unic fie în combinație cu dexametazona sau chimioterapia, în special fiind activ la pacienții cu citogenetica nefavorabilă. Un trial randomizat recent finalizat arată că regimul terapeutic bortezomib în combinație cu doxorubicina pegylat lipozomala este superior administrării de bortezomib în monoterapie.

Lenalidomida (în combinație cu dexametazona) este superioară regimului cu dexametazona în monoterapie și pare a fi utilă în cazurile cu citogenetica nefavorabilă.

Evaluarea răspunsului

Evaluarea răspunsului se bazează pe electroforeza proteinelor serice și urinare.

La pacienții fără componenta M în ser sau urină, evaluarea remisiunii complete necesită efectuarea medulogramei (< 5% plasmocite) și imunofixare. Evaluarea lanțurilor libere și/sau cuantificarea lor poate fi utilă.

Remisiunea parțială foarte bună este acum acceptată ca răspuns relevant și este definită de dispariția componentei M (sau > 90% reducerea componentei M serice) dar cu imunofixare pozitivă.

Remisiunea parțială este definită de > 50% reducerea componentei M în ser și > 90% reducere în urină pe 24 ore.

Monitorizarea.

Hemograma completa, electroforeza serica si urinara si/sau determinarea lanturilor libere in ser sau urina, creatinina, calciu si beta 2 microglobulina ar trebui sa fie urmarite la fiecare 3-6 luni. In cazul durerilor osoase , radiografia sau RMN ar trebui efectuate pentru a evidentia noile leziuni osoase.

Nota

Nivelurile de evidenta (I-V) si gradele de recomandare (A-D) așa cum sunt utilizate de către Societatea Americana de Oncologie Clinica sunt notate in paranteze. Afirmațiile fără adnotare sunt considerate standarde în practica clinică de către experți și corpul profesoral ESMO.

Bibliografie

- The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol* 2002; 121: 749–757.
2. Attal M, Harousseau JL. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.
 3. Attal M, Harousseau JL, Facon T et al. Single versus double autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2495–2502.
 4. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in multiple myeloma patients. *Blood* 2006; 108: 3289–3294.
 5. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G et al. Treatment of multiple myeloma. *Blood* 2004; 103: 20–32.
 6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
 7. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123–2132.
 8. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20: 1467–1473.
 9. Facon T, Mary JY, Hulin C et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99–06): a randomized trial. *Lancet* 2007; 370: 1209–1218.
 10. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412–3420.
 11. Harousseau JL. Role of stem cell transplantation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 1157–1174.
 12. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT et al. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004; 126: 348–354.
 13. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 825–831.
 14. Palumbo A, Facon T, Sonneveld P et al. Thalidomide for multiple myeloma: 10 years later. *Blood* 2008; 112: 3107–3114.
 15. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487–2498.
 16. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:

906–917.

17. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565–1571.

18. Weber DM, Chen C, Nievisky R et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133–2142.

LEUCEMIA ACUTA MIELOBLASTICA LA PACIENTII ADULTI RECOMANDARILE CLINICE ESMO PENTRU DIAGNOSTIC, TRATAMENT SI MONITORIZARE

M. Fey¹ & M. Dreyling²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

1Department of Medical Oncology, Inselspital and University of Bern, Bern, Switzerland;

2Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv100–iv101, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp141

Incidența

Incidența leucemiei acute mieloblastice (LAM) la adulții din Europa este de 5-6 cazuri/100.000/an. Mortalitatea este de 4-6 cazuri/100/000/an.

Diagnostic

Diagnosticul în LAM presupune examinarea sangelui periferic și medulogramei. Investigatiile ulterioare trebuie să contină examinarea morfologică, citochimică, imunofenotipare și genetică moleculară.

Evaluarea riscului

Evaluarea riscului în LAM include vârsta pacientului, numărul inițial de leucocite, subtipul LAM, datele cariotipice și markerii moleculari. LAM cu translocatia t (15;17) (leucemie acută promielocitară) t(8;21) și t(16;16) (incluzând leucemia acută mieloblastică cu preponderență granulocitelor eozinofile) sunt considerate la fel de favorabile, ca și LAM cu mutațiile în C/EBP alfa, și gena nucleoplasminei. În sindroamele mielodisplazice anterioare sau concomitente sau un cariotip aberant, modificări ale genei FLT3 sunt factori de prognostic negativ.

Comorbidități ca diabet, boala coronariană, ar putea afecta fezabilitatea chimioterapiei intensive.

Pacienții peste 60 de ani sunt mai susceptibili la complicațiile tratamentului și de asemenea au un prognostic nefavorabil datorită elementelor citogenetice.

Dacă se suspicionează o infecție o tomografie computerizată și o ecografie abdominală sau CT ar putea fi luate în vedere pentru investigarea plămânilor, ficatului, splinei, ganglionilor limfatici și rinichilor. Examinarea cardiacă incluzând ecocardiografia este recomandată pentru pacienții cu factori de risc cardiac, istoric de afecțiune coronariană.

În completarea testelor hematologice și biochimice, testele de coagulare trebuie efectuate înainte de inserția unui cateter venos central și de detectia coagulopatiilor legate de tipul leucemiei (în particular dacă morfologia sugerează diagnosticul de LAP). Tiparea HLA a pacientului și a

familiei se efectueaza in cazurile pacientilor candidate la transplantul alogenic de maduva osoasa sau transplantului de cellule stem.

Planul de tratament

Tratamentul este impartit in chimioterapie deinductie si de consolidare. De cate ori este posibil trebuie avuta in vedere intentia curative. Candidatii la transplant alogenic de cellule stem ar trebui identificati cat mai devreme in timpul curelor de inductie. Pacientii cu status de performanta scazut si comorbiditati considerabile, cat si pacientii varstnici neeligibili pentru tratament curative, pot beneficia de tratament suportiv. De cate ori este posibil tratamentul LAM ar trebui efectuat in centre cu posibilitatea consulturilor interdisciplinare. Centre ce pot asigura o infrastructura adecvata, incluzand un serviciu complet hemato-oncologic, legaturi stranse cu serviciul de transplant medular, cat si un expert in boli infectioase, efectuarea transfuziilor si servicii de consiliere psiho-oncologica.

Chimioterapia de inductie

Chimioterapia poate fi amanaa pana cand toate informatiile necesare diagnosticarii cat mai complete au fost obtinute. Pacientii cu hiperleucocitoza la prezentare pot necesita leucafeza inaintea terapiei de inductie.

Terapia de inductie trebuie sa include o antraciclina si cytosin arabinosida. Pacientii care nu raspund dupa unul sau doua cicluri de inductie sunt considerati refractari. Chimioterapia de inductie in leucemia acuta promielocitara trebuie completata cu acid all-trans retinoic (ATRA) Factorii de crestere leucocitari sunt optionali in chimioterapia intensiva rolul lor in timpul chimioterapiei ramanand a fi confirmat.

Terapia de consolidare

Pacientii ce au obtinut remisiunea clinica si hematologica trebuie sa primeasca unul sau mai multe cicluri de terapie post-remisiune. Nu exista un consens in ceea ce priveste " cea mai buna" strategie terapeutica post remisie.

Pacientii cu factori de risc inalti ar trebui sa primeasca doar chimioterapie, de preferat cu doze mari de cytarabina.

Toti ceilalti pacienti cu donator HLA compatibil sunt candidati pentru transplant de celule stem alogenic in prima remisiune. Recent, regimuri terapeutice de consolidare cu doze reduse sunt din ce in ce mai mult aplicate, in special la pacientii >40-50 ani. Pacientii cu un numar dedus de factori de risc si fara donator membru al familiei, pot fi luati in calcul pentru un transplant alogenic de la donator neinrudit. In situatia unei necompatibilitati KIR, transplantul haploidentific poate fi luat in calcul. Pacientii care nu obtin remisiunea complete dupa terapia de inductie au risc crescut de recadere si pot fi considerate candidate la transplantul alogenic.

Rolul chimioterapiei in doze mari in consolidare cu transplant autolog de celule stem periferice in LAM este controversat. Terapia de intretinere si ATRA aduc beneficii doar in tratamentul leucemiei acute promielocitare .

Terapia pacientilor refractari sau recazuti

Pacientii aflati in a doua sau la mai mult de a doua remisie pot fi luati in calcul pentru transplant alogenic cu donator neinrudit HLA compatibil. In leucemia acuta promielocitara recazuta trioxidul de arsenic poate induce remisiunea chiar daca pacientul a devenit refractar la ATRA.

Evaluarea raspunsului

Raspunsul la terapia de inductie este monitorizat prin examinarea clinica, hemograme si medulograme repetate. In timpul aplaziei post chimioterapie de inductie efectarea unui aspirat medular este utila pentru a monitoriza raspunsul medular timpuriu sau persistenta celulelor blastice. Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizati sunt celularitatea

medulară normală cu un procent de blaști < 5% ,din punct de vedere morfologic hematopoieza normală.

Urmărirea

Pacientii sunt urmăriți clinic și hematologic pentru depistarea recăderilor precoce. Medulogramele repetate au o valoare incertă în monitorizarea pacienților aflați în remisie completă fără nici un semn clinic sau hematologic evident de recădere.

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. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR et al. Report on the National Cancer Institutesponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1990; 8: 813–819.
2. Jabbour EJ, Estey E, Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukaemia. Mayo Clin Proc 2006; 81: 247–260.
3. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2006; 368: 1894–1907.
4. Appelbaum FR, Pearce SF. Hematopoietic cell transplantation in first complete remission versus early relapse. Best Pract Res Clin Haematol 2006; 19: 333–339.
5. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. Hematology 2004: 98–117.
6. Smith M, Barnett M, Bassan R et al. Acute myeloid leukemia. Crit Rev Oncol Hematol 2004; 50: 197–222.

LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ: ESMO –MINIME RECOMANDĂRI CLINICE PENTRU DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE

B. Eichhorst¹, M. Hallek¹ & M. Dreylin²

În concordanță cu Grupul de lucru ESMO PENTRU GHIDURI TERAPEUTICE

¹.Departamentul de medicina internă I, Universitatea din Koln;

².Departamentul de Medicina III, Spitalul Universitar Grosshadem, LMU Munich, Germania

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv102–iv104, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp142

Incidența

Leucemia limfatică cronică are o incidență de 4/100.000/an în emisfera vestică. Incidența crește pînă la 50/100000/an după vârsta de 70 de ani, dar numai 11% din pacienții cu leucemie limfatică cronică sunt mai tineri de 55 de ani. Leucemia limfatică cronică reprezintă cea mai frecventă formă de leucemie la adult.

Diagnostic

Diagnosticul în Leucemia limfatică cronică este stabilit de o creștere sistematică a limfocitelor B periferice CD5+ ($>5 \times 10^9$ celule/l) neexplicată de alte afecțiuni clinice și cu predominanța limfocitelor mici, mature morfologic pe frotiul de sânge periferic.

Imunofenotiparea: CD5+, CD19+, CD20+ (scăzut), CD23+, slg scăzut, CD79b scăzut, FMC7- permite în cele mai multe cazuri diagnosticul diferențial al leucemiei limfatice cronice cu alte forme de limfoame cu celula B CD5+. Din motive de prognostic și tratament, trebuie depuse toate eforturile pentru un diagnostic diferențial adecvat, pentru a exclude Limfomul de mantă, Limfomul marginal splenic etc, cu ajutorul morfologiei, imunofenotipării și FISH și/sau tehnici de biologie moleculară pentru detecția translocației t(11;14).

În cazurile cu creștere tumorală rapidă trebuie efectuată biopsie pentru excluderea unui sindrom Richter.

Următoarele examinări sunt recomandate înainte de începerea tratamentului [III,B]: istoricul și examenul fizic include o examinare atentă a tuturor ariilor ganglionare; hemoleucograma completă și formula leucocitară; biochimie, inclusiv lacticdehidrogenaza (LDH), bilirubina, imunoglobuline serice, test COOMBS; radiografie toracică; statusul afecțiunilor infecțioase, mai ales hepatita virală, CMV.

Este de dorit și efectuarea următoarelor examinări înainte de inițierea tratamentului [III,C]: biopsia osteomedulară nu este necesară pentru diagnostic, dar este recomandată înainte de începerea tratamentului în cazurile cu citopenie.

Deoarece detectarea anomaliilor citogenetice cu FISH are valoare prognostică și predictivă, această examinare ar trebui efectuată înainte de începerea tratamentului.

Factori noi de prognostic, cum ar fi CD 38, ZAP 70 și mutația IgVH, pot prezice timpul trecerii de la un stadiu precoce la boala avansată, dar nu ar trebui utilizați ca indicație de tratament în leucemia limfatică cronică. Tomografia computerizată este recomandată doar în trialurile clinice pentru a urmări răspunsul la tratament [III,c].

STADIALIZAREA ȘI GRUPELE DE RISC

Rata medie de supraviețuire la diagnostic variază între 1 și > 10 ani în funcție de stadiul de boală. Sunt folosite două sisteme de clasificare. În Europa este acceptată clasificarea Binet. Sistemul Binet separă trei grupe de prognostic diferit. (Tabelul 1)

TRATAMENTUL BOLII PRECOCE

Acesta include stadiile A și B din clasificarea Binet fără semne de boală, și stadiile 0, I și II din clasificarea Rai tot fără semne de boală.

Tratamentul standard al pacienților cu boală precoce constă în tactica “watch and wait”- “așteaptă și privește”, cu control periodic la 3-6 luni al hemogramei și examenului clinic [I,A]. Pacienții cu boală activă, cu progresie rapidă a bolii (de exemplu: dublarea numărului de limfocite în mai puțin de 6 luni) ar trebui tratați ca cei cu boală avansată.

TRATAMENTUL BOLII AVANSATE

Acesta include stadiile Binet A și B cu semne de boală, stadiul C Binet, stadiile Rai 0, I, II cu semne de boală, stadiile III-IV. Doar pacienții cu semne B de boală importante, pancitopenie necauzată de fenomene autoimune, simptome sau complicații date de adenopatii, splenomegalie sau hepatomegalie, ca și anemia autoimună și trombocitopenia cu răspuns slab la corticoterapie au nevoie de chimioterapie.

Tabel 1: Stadiile de prognostic în LLC

Clasificarea Binet	Frecvența(%)	Media de supraviețuire
A	63	>10 ani
B	30	5 ani
C	7	1,53 ani

Clasificarea RAI		Frecventa(%)	Media de supravietuire
0	scazut	30	>10 ani
I	Intermediary	60	7ani
II			
III	inalt	10	1,5 ani
IV			

Tabel 1: Stadiile de prognostic in LLC

Optiunile terapeutice includ analogi purinici (fludarabina, cladribin, pentostatin), combinatii ca fludarabina, ciclofosfamida plus Rituximab (FCR) la pacientii cu stare generala buna sau clorambucil la pacientii cu comorbiditati. Trialurile randomizate nu au demonstrat un beneficu din punct de vedere al supravietuirii pentru nici una din optiunile terapeutice.

La pacientii cu stare generala buna (activi fizic, fara probleme de sanatate majore) combinatia FCR este recomandata ca si tratament initial, pentru ca are o rata mai crescuta de inducere a remisiunii complete decit clorambucilul, monoterapia cu analogi purinici sau fludarabina plus ciclofosfamida (FC).

In trialurile randomizate (Fc versus FCR) , FCR a realizat o supravietuire fara progresie a bolii semnificativ prelungita fata de folosirea doar a curei tip FC.

La pacientii cu co-morbiditati relevante (mai ales insuficienta renala) nu este stabilit un protocol; standard. Chlorambucilul, o doza redusa de fludara – in monoterapie sau combinatii ca in cura FC pot fi folosite ca prima linie de tratament [III,B].

Pacientii cu deletia del (17p), frecvent, nu raspund la chimioterapia conventional cu fludara sau cure tip FC. Acesti pacienti trebuie sa fie tratati initial cu alemtuzumab in monoterapie sau in terapii combinate. Transplantul alogenic poate fi considerat ca prima linie de tratament la acesti pacienti doar in cadrul trialurilor[III,B]

In special pentru regimurile terapeutice cu alemtuzumab, cresterea frecventei infectiilor oportuniste (*Pneumocistis carinii*, herpes, infectii fungice, reactivari ale CMV) trebuie atent monitorizata si trebuie luate masuri de profilaxie.

A DOUA LINIE DE TRATAMENT

Prima linie de tratament poate fi repetata, daca boala recade ori progreseaza > 12 luni dupa terapia initiala [III,B].

Daca recaderea apare mai repede de 12 luni sau boala nu raspunde la prima linie de tratament, urmatoarele optiuni terapeutice sunt recomandate, depinzind de administrarea primei linii terapeutice [III,B]: fludara,sau FC sau FCR dupa clorambucil; fludara in combinatii terapeutice (cu ciclofosfamida FCsi/sau mitoxantrona (FCM) si/sau anticorp monoclonal (FR, FCR, Fa)] la pacientii refractari la fludarabina sau la cei care recad dupa fludara in monoterapie; anticorp monoclonal (alemtuzumab), fie singur sau in combinatii cu analogi purinici la pacientii refractari la chimioterapie si la pacientii cu del (17p); bendamustine ca monoterapie sau in terapie combinata (cu mitoxantron (BM) si/sau rituximab (BR, BMR0] dupa clorambucil sau analogi purinici.

Doze crescute de tratament la pacienti dupa alo sau auto transplant ramine de investigat.

Totusi transplantul alogenic este singura terapie curative pina in prezent si este indicata la pacientii cu risc inalt [del917p0, del911q]} si/sau boala refractara. Desi transplantul autolog nu pare a aduce rezultate mai bune decit imunochimioterapia moderna, alogenic transplant are potential de eradicare al bolii dar este impiedicata de morbiditati substantiale si de restrictii de virsta.

EVOLUTIA RASPUNSULUI

Raspunsul la tratament include o examinare fizica atenta si a hemoleucogramei. O biopsie de maduva osoasa este necesara doar la pacientii cu remisiune hematologica complete. Radiografia de toraco-pulmonara si ecografia abdominal sau tomografia computerizata pot fi utilizate pentru evaluarea raspunsului, daca apar modificari inainte de tratament.[V,D].

URMĂRIREA

Urmărirea pacientilor asimptomatici trebuie sa includa hemoleucograma complete la fiecare 3-6 luni, la fel ca si examinarea ariilor ganglionare, a splinei si a ficatului. O atentie deosebita trebuie acordata aparitiei pancitopeniilor de cauza autoimuna(anemie hemolitica autoimuna, trombocitopenie autoimuna) ce poate apare la 10-15% din cazurile pacientilor cu leucemie limfatica conica si boala transformata (Sindrom Richter) ce este sugerata de cresterea rapida a ganglionilor si/sau nivele crescute de LDH.[V,D].

NOTĂ

Stadiile [I-V] si gradele recomandate [A-D] a fi utilizate de catre Societatea Americana de Oncologie Clinica sunt date in parantezele drepte. Gradele afirmate sunt considerate a fi utile in practica clinica conform comisiei de experti ESMO.

BIBLIOGRAFIE

1. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO. subtype in the United States, 1992–2001. *Blood* 2006; 107: 265–276.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report for the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446–5456.
3. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916.
4. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1750–1757.
5. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 861–868.
6. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1506–1514.
7. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
8. Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *JCO* 2007; 25: 793–798.
9. Byrd JC, Rai K, Peterson BL et al. Addition of rituximab to fludarabine may

prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 901. *Blood* 2005; 105: 49–53.

10. Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D et al. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 859–861.

11. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J et al. and the Polish Leukemia Group (PALG CLL2). Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood* 2006; 108: 473–479.

12. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12–17.

13. Catovsky D, Richards S, Matutes E et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 230–239.

LIMFOMUL HODGKIN

RECOMANDARILE CLINICE ESMO PENTRU DIAGNOSTIC, TRATAMENT SI MONITORIZARE

A. Engert¹, D. A. Eichenauer¹ & M. Dreyling²

In numele ESMO Guidelines Working Group*

1Department of Internal Medicine I, University Hospital Ko"ln and German Hodgkin Study Group (GHSB), Ko"ln;

2Department of Medicine III, University Hospital

Grosshadern, LMU Munich, Germany

Incidența:

-în Uniunea Europeană este de 2,2 cazuri/100000locuitori/an

Mortalitatea: 0,7cazuri/100000locuitori/an

Diagnostic:

Diagnosticul patologic trebuie făcut în concordanță cu clasificarea WHO prin examinarea biopsiei de ganglion sau alt tesut afectat dupa inghetarea si includere la parafina.

Limfomul Hodgkin clasic (LHc) reprezintă 95 % din cazurile de limfoame Hodgkin și include subtipurile:

- scleroza nodulară
- celularitate mixtă
- bogat limfocitar
- depleție limfocitară

Limfomul Hodgkin predominant limfocitar nodular (LHPLN) este o categorie distincta care reprezinta 5% din cazuri.

Stadializare și factori de risc:

Investigații obligatorii:

- investigații imagistice (radiografie, computer tomografie) de cap, gât, torace, abdomen

-biopsie osteo-medulară cu examen histopatologic și imunohistochimic

- hemoleucograma completă, VSH, PCR, fosfataza alcalină, LDH, transaminazele, albumina

Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) trebuie avută în vedere conform criteriilor de răspuns.

Stadializarea prin laparotomie exploratorie nu este recomandată.

Stadializarea se face conform sistemului Ann Arbor tinand cont de simptomele B si factorii de risc din Tabelul 1(II-III, A):

FACTORI DE RISC	STADIU CLINIC(SC) IA, IB, IIA	SC IIB	SC IIIA	SC IIIB, IVA, IVB
FARA	SCĂZUT	SCAZUT		
CEL PUTIN TREI ARII GANGLIONARE AFECTATE	INTERMEDIAR	INTERMEDIAR	CRESCUT	CRESCUT
VSH CRESCUT	INTERMEDIAR	INTERMEDIAR	CRESCUT	CRESCUT
MASA TUMORALA MEDIASTINALA	INTERMEDIAR	CRESCUT	CRESCUT	CRESCUT
DETERMINARE EXTRANODALA	INTERMEDIAR	CRESCUT	CRESCUT	CRESCUT

Definiții:

VSH *crescut* = >50mm/h în absența simptomelor B

= >30mm/h în prezența simptomelor B

Masa tumorală mediastinala= mai mult de o treime din diametrul orizontal toracic

Simptome B : febră, transpirații, scădere ponderală

Tratamentul se alege în funcție de încadrarea în grupele de prognostic.

Plan de tratament:

- **LHc, stadiu limitat:**

două cicluri ABVD în combinație cu radioterapie țintită (30Gy)(I,A) La adulții tineri folosirea doar a chimioterapiei se însoțește de o rată mai mare de recăderi, dar de o toxicitate mai scăzută pe termen lung.

- **LHc, stadiu intermediar:**

4 cicluri ABVD în combinație cu radioterapie țintită (30Gy)(I, A)

- **LHc, stadiu avansat**

Pacienți cu **vârsta <60ani**: 8 cicluri ABVD sau 8 cicluri BEACOPP escaladat urmat de iradiere 30 Gy pe boală reziduală >1,5cm (I-II, A)

Pacienții cu **vârsta > 60** ani trebuie să urmeze cure ABVD datorită toxicității crescute legate de tratament care apare la acest grup de vârstă.

- **In LHc recăzut**

La prima recădere, regimuri de salvare : DHAP, IGEV urmate de regimuri cu doze mari de chimioterapie și transplant autolog de celule stem (I, A)

Transplantul alogenic de celule stem cu regim de condiționare cu doze scăzute trebuie avut în vedere la pacienții tineri, cu boală chimiosensibilă, într-o condiție clinică bună, recăzuți după chimioterapie agresivă și transplant autolog (II-III, B).

Tratamentul paliativ constă în chimioterapie cu gemcitabină cu rata acceptabilă de remisiune, o calitate a vieții satisfăcătoare și o supraviețuire prelungită. Se pot lua în considerare noi agenți terapeutici și radioterapie regională.

- **LHPLN, stadiul IA, fara factori de risc**

Radioterapie țintită (30Gy) este tratamentul standard pentru pacienții din această categorie.(III, A)

- **LHPLN, alte stadii**

Tratamentul este identic cu cel din cazurile de LHc în toate stadiile, cu excepția stadiului IA fără factori de risc

- **LHPLN – recădere**

- în caz de recădere localizată: Rituximab monoterapie(III,B)

- recădere în stadii avansate : chimioterapie agresivă de salvare în combinație cu Rituximab

Evaluarea răspunsului:

Evaluarea răspunsului trebuie făcuta după 4 cicluri de terapie și la sfârșitul tratamentului chimioterapic sau chimio/radioterapic.Examinarea fizică, investigațiile imagistice și testele de laborator sunt esențiale.In studiile cu pacienți în stadii avansate PET scan-ul efectuat după 3 sau 4 cicluri de de tratament identifica pacienții cu risc nefavorabil. Viitoarea abordare terapeutică după efectuarea whole body PET scan trebuie adaptată la profilul de risc al pacientului. După terminarea terapiei un PET scan pozitiv poate identifica boala reziduală dar trebuie excluse cazurile cu PET scan fals pozitiv.

Monitorizare:

Anamneza, examinarea fizică și testele de laborator inclusiv hemograma completă cu formula leucocitară, VSH și biochimia trebuie efectuate la fiecare 3 luni în primul an, apoi la 6 luni până la 4 ani, ulterior o dată pe an. (V, D)

Evaluarea funcției tioidiene (TSH, T3, T4) după iradiere în zona cervicală trebuie făcută la 1, 2 și 5 ani.

Investigațiile imagistice trebuie efectuate pentru confirmarea remisiunii. După aceasta sunt recomandate doar dacă există suspiciunea clinică de recădere a bolii.

note

Levels of evidence [I–V] and grades of recommendation [A–D] as used by the American Society of Clinical Oncology are given in square brackets. Statements without grading were considered justified standard clinical practice by the experts and the ESMO faculty.

Bibliografie:

1. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002; 346: 1417–1418.
2. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP–ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386–2395.
3. Horning SJ, Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007: 197–203.
4. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35–41.
5. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
6. Sureda A, Robinson S, Canals C et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 455–462.
7. Sureda A. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 943–960.
8. David KA, Mauro L, Evens AM. Relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: transplantation strategies and novel therapeutic options. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8: 352–374.
9. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocytetpredominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–111.
10. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A et al. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. *Blood* 2007; 109: 905–909.
11. Kasamon YL, Wahl RL. FDG PET and risk-adapted therapy in Hodgkin's and nonHodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 206–219.

Recomandari clinice ESMO

Leucemia graulocitara cronica: recomandari clinice ESMO pentru diagnostic, tratament si urmarire

M. Baccarani¹, M. Dreyling² and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹ Department of Hematology and Oncology 'L. and A. Seràgnoli', University of Bologna, S. Orsola–Malpighi Hospital, Bologna, Italy

² Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

* Correspondence to: ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland; E-mail: clinicalrecommendations@esmo.org

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv105–iv107, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp143

Incidența:

Incidența LGC este raportată undeva între 1-2 cazuri/100000/an fara diferente geografice majore. Vârsta mediana de diagnostic se apropie de 60 ani.

Diagnosticul:

Diagnosticul se bazează pe număratoarea din sângele periferic (leucocitoză, frecvent și trombocitoză) cu formula leucocitară deviată la stânga (granulocite imature, de la metamielocit până la mieloblast, precum și bazofilie). Splenomegalia este prezentă în >50% din cazurile de LGC în faza cronică inițială, dar aproximativ 50% dintre pacienți sunt asimptomatici.

Dovada diagnosticului este obținută prin demonstrarea prezentei crs Philadelphia (22q-) rezultând din translocarea echilibrată t(9; 22) (q34;q11), și/sau în urma rearanjamentelor BCR-ABL în periferie sau la nivelul celulelor medulare. În unele cazuri (5%) cromozomul Ph nu poate fi detectat și confirmarea diagnosticului se face prin metodele genetice moleculare, ex FISH sau RT – PCR. Screening-ul pentru mutația BCR-ABL KD este în special recomandat pentru accelerarea și/sau criza blastică.

Stadializarea și stabilirea riscului:

Mai mult de 90% din pacienți sunt diagnosticați în faza cronică. Cursul clinic tipic este trifazic: faza cronică, faza de accelerație și criza blastică. Cea mai acceptată definiție pentru faza accelerată este între 15-29% blaști în sânge sau măduva osoasă, >20% bazofile în sânge, trombocitoza sau trombocitopenie nelegată de terapie, sau evoluție clonală citogenetică. Similar, faza blastică/criza blastică a bolii este caracterizată de ≥30% blaști în sânge sau măduva osoasă sau infiltrare blastică extramedulară.

Scorul prognostic bazat pe vârstă, dimensiunea splinei, număratoarea celulelor din sânge și deviația la stânga a formulei leucocitare a fost stabilit în era pre-imatinib și permite diferențierea grupelor de risc cu rata de răspuns diferită, evoluția bolii fără progresie și supraviețuirea globală. Gradul și timpul răspunsului hematologic, citogenetic și molecular aduc informații prognostice foarte importante ca variabile dependente de timp.

Tratament:

Imatinibul reprezintă tratamentul standard. În baza trialurilor randomizate cu imatinib, un inhibitor selectiv de tirozinaza, versus IFN- α și doze reduse de Cytosar (IRIS study), Imatinib 400mg/zi a fost stabilit ca tratament de primă linie pentru toți pacienții în faza cronică de LGC. Reactualizarea studiului IRIS a raportat o supraviețuire fără progresia bolii de 84% și o supraviețuire globală de 88% după 6 ani. Alte comparații ale imatinibului cu IFN- α aduc evidențe clare ale superiorității imatinibului în ceea ce privește supraviețuirea.

Rezultatele după transplantul de celule stem alogene ca terapie de primă linie este inferior datorită mortalității ridicate legate de transplant, de aceea transplantul medular ca prima linie de tratament nu poate fi recomandat.

IFN- α este în prezent testat în combinație cu imatinibul în faza a 3a a studiilor prospective. Hydroxiureea este recomandată doar pentru citoreducția inițială sau ca terapie paleativă, în timp ce imatinibul este superior la virstnici.

Evaluarea răspunsului:

Răspunsul la imatinib (doza standard 400mg/zi) poate fi împărțit în 3 categorii: optimal, suboptimal și inefficient.

În cazul răspunsului optimal, imatinibul trebuie continuat pe durată nedefinită. Pacienții care au un răspuns molecular complet (BCR-ABL nedetectabil prin RT-Q-PCR) pot fi eligibili pentru trialuri prospective de întrerupere a tratamentului sau imunoterapie cu IFN- α sau vaccinuri, pt a elimina boala minima reziduală.

În caz de răspuns suboptimal la imatinib, opțiunea terapeutică cea mai bună este încă o problemă de investigat. Pacientul poate continua tratamentul cu imatinib în doză mare, dar este de asemenea eligibil pentru tratamentul cu inhibitori de TK de a doua generație.

În cazul lipsei de răspuns, a doua linie de tratament este bazată pe a doua generație de TKI numite: Dasatinib și Nilotinib. Aproape 50% din pacienții rezistenți sau cu intoleranță la imatinib aflați în faza cronică prezintă un răspuns citogenetic complet cu fiecare din ei, dar ambii agenți sunt inefficienti în cazul prezenței mutației T315I BCR-ABL. Răspunsul la fiecare dintre agenți este de obicei rapid și în 6 luni poate fi posibilă luarea deciziei de a continua cu a doua generație de TKI sau de a fi îndrumați spre transplant allogenic de cellule stem dacă pacienții sunt eligibili. În prezent, criteriile de eligibilitate pentru transplant au fost lărgite de utilizarea extinsă a dozelor reduse de condiționare pretransplant sau a procedurilor non-mieloablative și de disponibilitatea surselor alternative de cellule stem, incluzând sânge din cordonul ombilical.

Odată ce pacientul a progresat spre faza accelerată sau blastică, tratamentul depinde de tratamentul anterior și poate include alți TKI, alți agenți experimentali (de ex homoharringtonine) sau chimioterapie citotoxică. Consolidarea prin transplant medular allogeneic ar trebui făcută de fiecare dată când e posibil.

Monitorizarea:

Monitorizarea este esențială pentru optimizarea tratamentului și a costului. În primele 3 luni monitorizarea clinică, biochimică și hematologică este recomandată la 2 săptămâni. Din luna a 3a, examenul citogenetic (analiza prin bandare cromozomială a metafazelor din celulele medulare) este recomandată la cel puțin 6 luni până remisiunea citogenetică completă este obținută și confirmată.

RT-Q-PCR (procentul de BCR-ABL:ABL în celulele sanguine) este recomandat la fiecare 3 luni până când un răspuns molecular major este obținut și confirmat.

Odată ce răspunsul citogenetic complet și molecular major a fost obținut și confirmat, examenele citogenetice se pot efectua la fiecare 12 luni iar RT-Q-PCR la fiecare 6 luni. Dacă pacienții au risc Sokal crescut sau au avut răspuns suboptimal, monitorizarea mai frecventă este recomandabilă.

Screening-ul pentru mutația BCR-ABL KD este recomandat doar în cazul lipsei de răspuns sau a răspunsului suboptimal.

Determinarea concentrației sanguine a imatinibului poate fi importantă la toți pacienții și este recomandată în cazul răspunsului suboptimal, al lipsei de răspuns, atingerii dozei toxice limite sau a apariției efectelor adverse. În Europa se încearcă standardizarea monitorizării moleculare a concentrației imatinibului în sânge în baza unui proiect al European Leukemia Network (The European Treatment and Outcome Study of CML).

Bibliografie

1. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* (2006) 108:1809–1820.
2. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. *Blood* (1984) 63:789–799.
3. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* (1998) 90:850–858.
4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* (2006) 355:2408–2417.
5. Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* (2007) 109:4686–4692.
6. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* (2006) 108:1478–1484.
7. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood* (2008) 111:1039–1043.
8. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* (2007) 109:58–60
9. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* (2006) 354:2531–2541.
10. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* (2007) 109:2303–2309.
11. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* (2006) 354:2542–2551.
12. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR–ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* (2007) 110:3540–3546.
13. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* (2006) 91:513–521.
14. Heaney NB, Copland M, Stewart K, et al. Complete molecular responses are achieved after reduced intensity stem cell transplantation and donor lymphocyte infusion in chronic myeloid leukemia. *Blood* (2008) 111:5252–5255.
15. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR–ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* (2006) 108:28–37.
16. Baccarani M, Pane F, Saglio G. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* (2008) 93:161–169.

LIMFOMUL NONHODGKIN DIFUZ CU CELULA MARE B

Recomandări pentru diagnostic, tratament și monitorizare

Recomandari clinice ESMO pentru diagnostic, tratament si monitorizare

H. Tilly¹ & M. Dreyling²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Hematology, Centre Henry Bcquerel, Rouen, France; ²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv110–iv112, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp145

Limfomul difuz cu celula mare B nou diagnosticat

INCIDENȚA

Limfomul difuz cu celula mare B (DLBCL) constituie 30 – 58 % din totalul limfoamelor. Incidența reala in Uniunea europeana este de 5-6 cazuri/100 000 / an. Incidenta creste cu varsta de la 0,3/100 000/an pentru grupa de varsta 35-39 ani, pâna la 26,6/100 000/an pentru grupa de narsta 80-84 ani.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul ar trebui sustinut pe examenul histopatologic al piesei de biopsie post excizie ganglionară sau de tesut extranodal care să furnizeze material suficient pentru mostre formolizate. Biopsiile ar putea fi potrivite la pacienții care necesită tratament de urgență. O minimă imunohistochimie (CD45, CD20 si CD3) este absolut necesară. Colectarea materialului inghețat pentru analiza moleculară este recomandată, deși profilul expresiei genelor este in curs de investigatie. Pentru a asigura calitatea adecvata, ar trebui sa fie garantată procesarea făcuta de un institut experimentat de patologie,. Examenul histopatologic ar trebui sa furnizeze diagnosticul conform clasificarii OMS.

STADIALIZARE SI FACTORI DE RISC

Hemoleucograma completa, biochimia de rutina, cu LDH si acid uric, ca si teste screening pentru HIV si hepatita B si C, sunt necesare. Electroforeza proteinelor este recomandată. Pacienții cu terapie cu intenție curativă ar trebui sa aiba macar o tomografie computerizată toraco-abdominală precum si o puncție aspirat medular, dar și o biopsie osteo-medulară. O puncție lombară diagnostică, împreună cu administrare intratecală profilactică de Methotrexat si / sau Cytarabina, ar trebui considerată la pacienții cu risc crescut. Tomografia PET scan este recomandata pentru a contura extinderea bolii si pentru a evalua raspunsul la tratament conform criteriilor revizuite. Statusul de performanță si funcția cardiacă (fracția de ejecție ventricul stang) ar trebui evaluate inainte de tratament.

Stadializarea este stabilită potrivit clasificării Ann Arbor. Pentru factorii de prognostic, IPI si IPI adaptat la vârstă ar trebui calculate.

TRATAMENT

Strategiile de tratament ar trebui organizate după vârstă, IPI adaptat după vârstă, și posibilitatea abordării doze-intensified. De câte ori este posibil, se va avea în vedere includerea într-un trial clinic.

În cazurile cu masă tumorală mare, sunt necesare precauții speciale pentru a evita sindromul de liză tumorală. Reducerea dozelor, datorită toxicității hematologice, ar trebui evitată.

Neutropenia febrilă justifică folosirea profilactică a factorilor de creștere granulocitară la pacienții la care se urmărește vindecarea (remisiunea).

- **Pacienții tineri cu factori de risc scăzut**

Șase cicluri de chimioterapie cu Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristin și Prednison (CHOP), combinate cu 8 administrări de Rituximab la fiecare 14 zile este tratamentul standard pentru limfomul difuz cu celulă mare B CD 20+, toate stadiile. Alternativ, pacienții în stadiile incipiente (I, II) ar putea fi tratați cu trei cicluri R-CHOP și cu radioterapie țintită. Regimurile doze-dense/doze-intensive rămân experimentale. Tratamentul de consolidare prin radioterapie nu s-a dovedit a fi de un real beneficiu.

- **Pacienții tineri cu factor de risc crescut**

Nu există încă un standard de tratament suficient de eficace. De aceea, acești pacienți, ar trebui tratați, de preferat, în cadrul unui trial clinic. În orice caz, Rituximab și cu 6-8 cicluri de chimioterapie combinată doze-dense (R-CHOP-14), împreună cu 8 administrări de Rituximab la fiecare 14 zile, sau regimuri cu doze intensive (R-ACVBP) sunt cel mai frecvent aplicate. Chimioterapia în doze mari împreună cu transplantul de celule stem rămân experimentale ca terapie de primă linie. Profilaxia determinărilor SNC ar putea fi recomandată la acești pacienți pe baza datelor de dinainte de "era Rituximab". Consolidarea prin radioterapie în zonele cu "bulky disease" nu s-a dovedit eficace.

- **Pacienții cu vârsta peste 60 ani**

Opt cicluri de chimioterapie combinată cu Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristin și Prednison (CHOP), împreună cu 8 administrări de Rituximab la fiecare 21 de zile, este tratamentul standard. Dacă Rituximab-CHOP este administrat la fiecare 14 zile, 6 cicluri sunt suficiente.

EVALUAREA RĂSPUNSULUI

Testele radiologice efectuate la început ar trebui repetate după 3 sau 4 cicluri de tratament și după ultimul ciclu. Puncția aspirat medular și biopsia osteo-medulară ar trebui repetate la finalul tratamentului doar dacă s-au efectuat inițial.

PET este recomandată cu precădere pentru evaluarea post-tratament, pentru a evidenția remisiunea completă, potrivit criteriilor revizuite de răspuns. În caz de consecințe terapeutice, o confirmare histologică a pozitivării PET este absolut necesară.

PET realizat incipient, după unul sau patru cicluri de tratament, poate să prezică răspunsul final la tratament, dar ar trebui restricționat la trialurile clinice.

MONITORIZARE

Anamneza și examen obiectiv la fiecare 3 luni timp de 1 an, la fiecare 6 luni pentru următorii 2 ani, și apoi o dată pe an, cu precauție în ceea ce privește apariția de neoplazii secundare sau alte efecte secundare pe termen lung ale chimioterapiei.

Hemoleucograma completă și LDH la 3, 6, 12 și 24 de luni, iar apoi doar în caz de simptome suspecte sau noutăți clinice, la pacienții potriviți, pentru terapie ulterioară.

Este indicată o minimă examinare radiologică cu CT la 6, 12 și 24 de luni de la terminarea tratamentului. Supravegherea de rutină cu PET scan nu este recomandată.

Pacienții cu risc crescut, la care s-ar putea obține remisiunea, ar trebui să facă controale mai frecvente.

LIMFOMUL DIFUZ CU CELULA MARE B, RECAZUT SI REFRACTAR

INCIDENȚA

Până la urmă, peste 30 % din limfoamele cu celula mare B vor recădea. În Uniunea Europeană, incidența este estimată la 1 / 100 000 / an.

DIAGNOSTIC

Verificarea histologică a diagnosticului ar trebui realizată de câte ori este posibil, și este absolut necesară în recăderile survenite la mai mult de 12 luni, după diagnosticul inițial, în special pentru a reconfirma prezența CD20. Biopsia ghidată imagistic ar putea fi potrivită în acest context.

STADIALIZARE SI FACTOR DE RISC

La pacienții la care se urmărește încă obținerea remisiunii ar trebui să se efectueze aceeași examinare ca la diagnosticul inițial.

TRATAMENT

Următoarele recomandări se aplică pacienților care au primit terapie de primă linie, respectiv Rituximab și chimioterapie cu antraciclină.

La pacienții eligibili, cu un status de performanță adecvat (fără nicio disfuncție organică majoră, cu vârsta mai mică de 65-70 de ani), terapie de salvare (Rituximab și chimioterapie) urmată, la pacienții responsivi, de tratament în doze mari împreună cu transplant cu celule stem, este recomandat. Oricare dintre terapiile de salvare ca R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE ar putea fi potrivită până ce rezultatele studiilor vor fi disponibile. Alegerea curelor de salvare depinde de experiența fiecărui clinician cu BEAM (carmustin, etoposide, cytozin-arabinozida și alkeran), care este cea mai des utilizată schema.

Radioterapia țintită poate fi folosită, în special în cazurile cu boală limitantă dar acest tratament nu a fost niciodată evaluat în studiile clinice. Pacienții care nu sunt eligibili pentru terapiile agresive, ar putea fi tratați cu scheme similare, sau cu alte cure de salvare (R-GEMOX), care ar putea fi combinate cu radioterapie țintită.

EVALUAREA RĂSPUNSULUI

Criteriile de răspuns sunt identice cu cele folosite la evaluarea răspunsului la tratamentul de primă linie. O evaluare ar trebui să fie efectuată după 3-4 cicluri de terapie de salvare (înainte de tratamentul high-dose) și după finalizarea tratamentului. Rezultatele PET scan, înainte de tratamentul high-dose, sunt corelate cu evoluția pacienților.

MONITORIZARE

Monitorizarea pacienților cu răspuns la a doua linie de tratament ar putea fi aceeași cu monitorizarea răspunsului la tratamentul de primă linie.

Bibliografie

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC 2001.
2. Shipp M, Harrington D, Anderson J et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–994.
3. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–8.
4. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy in localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197–1205.
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
6. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1–6.
7. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M et al. German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 634–641.
8. Pfreundschuh MG, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B-cell lymphoma—a randomized controlled trial by the Mab Thera International Trial (MinT) Group. Early stopping after the first interim analysis. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379–391.
9. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ Bcell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105–116.
10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540–1545.
11. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as secondline therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684–3688.
12. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2240–2247.
13. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 103: 777–783.

Limfomul gastric de zona marginala tip MALT

Recomandari clinice si monitorizarea ESMO de diagnostic, tratament și follow-up

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv113–iv114, 2009

E. Zucca¹ & M. Dreyling²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Lymphoma Unit, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland; ²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

Incidenta

Limfoamele MALT reprezinta aproximativ 7% din toate limfoamele non – Hodgkin si pot apare cu orice localizare extranodala.; cu toate acestea, cel putin o treime din limfoamele MALT se prezinta ca si limfoame gastrice primare.

Diagnostic

Cele mai uzuale simptome ale limfomului gastric tip MALT sunt reprezentate de acuze nespecifice ale tractului gastrointestinal superior care determina frecvent efectuarea unei endoscopii ce ilustreaza gastrita nespecifica sau ulcer peptic cu leziuni de masa neobisnuite.

Diagnosticul se bazeaza pe examenul histopatologic al biopsiei gastrice [III, A]. Prezenta infectiei active cu *Helicobacter pylori* trebuie sa fie determinata prin biochimie sau, alternativ, prin determinarea ureei la nivel respirator. In completarea examenului histopatologic de rutina si a imunohistochimiei, analiza FISH sau PCR pentru decelarea t(11;18) poate fi utila pentru identificarea pacientilor la care raspunsul la antibioterapie este putin probabil [III, B].

Stadializare si evaluarea riscului

Procedurile utilizate in stadializarea initiala includ endoscopia gastroduodenala cu biopsii multiple efectuate din fiecare regiune a stomacului, duoden, jonctiunea gastro esofagiana si de la oricare nivel care pare anormal. Examinarea endoscopică, cu ultrasunete este recomandată pentru a evalua nodulii limfatici regionali si infiltratia peretelui gastric [III, A]. Examinarea trebuie sa includa hemoleucograma completă, examinarea biochimică de bază care include determinarea lactat-dehidrogenazei si beta 2-microglobulinei, computer tomografie (CT) la nivel toracic, abdominal si pelvin, precum si examinarea aspiratului de măduvă osoasă și biopsia osteo-medulara [IV, C]. Valoarea tomografiei cu emisie pozitronică (PET) este controversată si are utilitate clinică minoră [IV, D].

Planul de tratament

Eradicarea medicamentoasa a *H. pylori* trebuie considerata singurul tratament initial al limfomului MALT localizat (i.e.localizat la nivelul stomacului) cu *H. Pylori* pozitiv [II, A]. Oricare dintre antibioticele anti *Helicobacter* foarte eficiente si cunoscute pot fi utilizate. In cazul insuccesului in eradicarea *H. Pylori*, o terapie secundară poate fi inițiată cu asocieri triple sau cvadruple ale inhibitorilor de pompă de protoni plus antibiotice.

Eradicarea *Helicobacter pylori* poate induce regresia limfomului și controlul pe termen lung al bolii la majoritatea pacienților. Durata de timp necesară pentru a obține remisiunea poate varia de la câteva luni la cel puțin 12 luni înaintea începerii unui alt tratament la pacienții care ating remisie clinică și endoscopică o dată cu eradicarea *H. Pylori*, deși se menține imaginea histologică de limfom persistent [III, B]. Examinările follow-up ului post antibiotic molecular au arătat persistența celulelor B monoclonale după regresia histologică a limfomului. În aceste cazuri, este recomandată expectativă cu atenție sporită.

În cazurile *H. pylori* negative sau la pacienții la care nu se obțin rezultate în urma terapiei cu antibiotice, iradierea și terapiile sistemice trebuie demarate în funcție de stadiul bolii; în diferite studii, nu s-a demonstrat obținerea de rezultate superioare prin intervenții chirurgicale în comparație cu abordările mai conservatoare. Diferite institutii au raportat controlul excelent al bolii utilizând numai terapia prin iradiere, demonstrând utilizarea dozelor modeste în cursul radioterapiei (30–40 Gy administrat prin iradiere în timp de 4 săptămâni la nivelul nodurilor stomacului și perigastric) pentru pacienții aflați în stadiile I-II al limfomului MALT al stomacului fără prezența infecției cu *H. Pylori* sau limfomul persistent după eradicarea cu antibiotice [III, B].

Pacienții cu afectare sistemică trebuie luați în considerare pentru chimioterapie sistemică [III] și/sau imunoterapie cu anticorpi monoclonali anti CD-20 numai dacă apar concomitent simptome [III]. Numai o parte dintre componente și loturi au fost testate specific în limfoamele MALT. Agenții alchilanti cu administrare orală (fie ciclofosfamida sau clorambucilul sau analogi ai nucleozidelor purinice (fludarabina, cladribina) pot determina o rată mare de control a bolii. Activitatea anticorpilor monoclonali anti-CD20 rituximab a fost demonstrată în studiile de fază II. Limfomul cu infiltratie difuză a celulelor mari trebuie tratat în concordanță cu recomandările pentru limfomul cu celule difuze mari.

Evaluarea răspunsului terapeutic și follow-up

Evaluarea histologică a biopsiilor repetate rămâne o procedură esențială de follow-up. Din păcate, interpretarea infiltratului limfoid rezidual la nivelul biopsiilor gastrice efectuate post tratament poate fi foarte dificilă și nu există criterii comune pentru definirea remisiei histologice. Se recomandă efectuarea follow-up endoscopic cu multiple biopsii la 2-3 luni după tratamentul pentru eradicarea *H. pylori* și, consecutiv, cel puțin de două ori pe an pentru o perioadă de 2 ani consecutiv în scopul monitorizării regresiei histologice a limfomului.

Limfoamele gastrice MALT au o tendință limitată la răspândire la distanță și la transformare histologică. Recaderile locale histologic tranzitorii sunt posibile, dar au tendință de autolimitare în special în absența reinfectiei cu *H. Pylori*. În caz de boală reziduală persistentă dar stabilă sau a recaderilor histologice (fără diseminare la distanță și/sau tumora mare endoscopică) se pare că este sigură aplicarea unei politici de urmărire și așteptare [IV, C], dar se recomandă follow-up atent endoscopic și sistemic (hemoleucograma și examinările radiologice sau cu ultrasunete) o dată pe an.

Nota

Nivelurile [I–V] și gradele de recomandare [A–D] sunt utilizate de Societatea Americană de Oncologie Clinică și sunt formulate în paranteze pătrate. Afirmațiile fără stadializare sunt considerate practici clinice standard justificate de către experți și de facultatea ESMO.

LITERATURA

1. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136: 521–538.
2. Ferreri AJ, Zucca E. Marginal-zone lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63:245–256.

3. Bertoni F, Zucca E. State-of-the-art therapeutics: marginal-zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6415–6420.
4. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 292–297.
5. Koch P, Probst A, Berdel WE et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 23: 7050–7059.
6. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* Therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1979–1983.
7. Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *elicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007; 56: 1685–1687.

LIMFOMUL PRIMITIV CUTANAT: Recomandările clinice ESMO pentru diagnostic, tratament si perioada de dupa tratament

R. Willemze¹ & M. Dreyling²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Dermatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ²Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv115–iv118, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp147

Epidemiologie

Limfomul primitiv cutanat (PCL) este definită ca un limfom non-Hodgkin care nu prezintă o dovadă de boală extracutanata la momentul diagnosticului. După limfomul gastro-intestinal, PCL este al doilea mare grup comun de limfom non-Hodgkin extranodal cu o incidență anuală exprimată de 1/100 000. PCL trebuie să fie distinsă de limfomul malign care implică pielea în plan secund, care de obicei arată alte comportamente clinice, are o altă prognoză și necesită o altă abordare terapeutică. În recente clasificări ale limfomelor, PCL sunt incluse ca entități separate. În grupul PCL tipuri distincte de T-cell lymphoma cutanat (CTCL) și B-cell lymphoma cutanat (CBCL) pot fi distinse. În Europa, CTCL are un procent de 75-80% din totalul PCL, CBCL 20-25%, dar diferite alte împărțiri au fost observate în alte părți ale lumii.

Diagnosticul

Diagnosticul și clasificarea PCL trebuie întotdeauna să fie bazate pe o combinație de date clinice, histologice și imunofenotipice. Demonstrația clonei TCR sau rearanjamentele genelor Ig în pielea lezată sau sângele periferic pot fi un ajutor valoros în cazurile selectate. Oricum, caracteristicile clinice sunt cei mai importanți factori de decizie pentru planificarea terapeutică. PCL trebuie

clasificată în acord cu criteriile Organizației Mondiale a Sănătății – Organizația Europeană pentru Cercetare și Tratamentul Cancerului (WHO-EORTC) de clasificare.

Stadiile

În toate cazurile, cu excepția pacienților cu mycosis fungoides (MF) în stadiu incipient sau variantele sale și pacienți cu papuloza limfomatoasă, stadii adecvate ar trebui utilizate pentru a exclude prezența bolii extracutanate. Stadiile adecvate includ examinări fizice complete, hemoleucograma și date biochimice, tehnici de imagistică și opțional biopsie osteo-medulară și puncție medulară. Prognoza este extrem de variată depinzând de tipul de PCL și de stadiul bolii. Pentru stadializarea clinică a MF și sindromului Sézary (SS) și a revizuitei TNM, un sistem de stadializare ar trebui folosit. Pentru alte PCL în afară de MF/SS un sistem separat TNM de clasificare a fost recent publicat. Acest sistem de stadializare este în primul rând merit să aducă o documentație extinsă asupra bolii și nu poate fi utilizat ca un ghid de prognostic.

Terapia

Alegerea tratamentului depinde de tipul de PCL și de stadiul bolii. Datorită heterogenității și rarității, experiențe clinice controlate în PCL sunt aproape inexistente, cu câteva excepții care privesc în primul rând medicamentele de pe piață.

Recomandările sunt astfel bazate cel mai mult pe studiile anterioare (retrospective) și pe opiniile experților discutate în timpul întâlnirilor consensuale ale EORTC Cutaneous Lymphoma Grup și ale Societății Internaționale pentru Limfoame Cutanate (ISCL).

Mycosis fungoides și variante

De vreme ce chimioterapia agresivă este asociată cu efecte secundare considerabile, dar nu îmbunătățește gradul de supraviețuire, o abordare terapeutică conservatoare adaptată pe stadii, este recomandată pentru MF și variantele sale. În pacienții cu leziuni limitate steroizi sau chiar o politică de privește și așteaptă poate fi dată ca sfat. La pacienții cu mai multe leziuni extensive și plaques (stagiul IB) terapii aplicate direct pe piele incluzând steroizi, PUVA (psoralens + UVA), banda îngustă de UVB (doar pentru leziuni) și agenți citostatici, ca mechlorethamina sau carmustina (BCNU), pot fi folosite. La pacienții care dezvoltă una sau câteva tumori (stagiul 2) radioterapia locală adițională este suficientă. Radioterapia locală poate fi curativă la pacienții cu boala localizată și la pacienții cu reticuloza pagetoidă. La pacienții cu mai multe placi extensive sau tumori sau pacienții refractari la terapiile aplicate direct pe piele, o combinație de PUVA și interferon sau PUVA și retinoizi, incluzând bexarotene, sau iradiere totală a pielii cu electron beam poate fi considerată.

Tabelul 1 Clasificarea WHO-EORTC

Cutaneous T-cell lymphoma	Cutaneous B-cell lymphoma
Mycosis fungoides (MF)	Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma
Variants of MF	Primary cutaneous follicle centre lymphoma
Folliculotropic MF	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
Pagetoid reticulosis	
Granulomatous slack skin	
Sézary syndrome	
Primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders	
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	
Lymphomatoid papulosis	
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS	
Aggressive epidermotropic CD8+ CTCLa	

Cutaneous c/d T-cell lymphoma	
CD4+ small/medium-sized pleomorphic CTCLa	

aProvisional entities.

NOS, not otherwise specified; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma.

În bolile care revin, abordări alternative (denileukin diftitox, varinostat) pot fi aplicate. Chimioterapia multiagent este indicată doar la pacienții cu determinare nodala sau viscerală (stadiul 4), sau la pacienții cu o tumora răspândită care nu poate fi controlată cu terapii pentru piele și terapii imunomodulatoare.

Sindromul Sezary

Fiind o boală sistemică (leucemia) prin definiție, un tratament sistemic este necesar. Terapiile aplicate direct pe piele ca PUVA sau potențiali steroizi topici pot fi utilizați ca terapie ajutătoare. Fotoforeza extracorporeală (ECP), singură sau în combinație cu alte tratamente, au fost sugerate ca tratament indicat în SS și MF eritrodermic, cu o rată de răspuns în mare de 30-80% și o rată completă de răspuns de 14-25%. Oricum, superioritatea sugerată a ECP asupra tradiționalului regim cu doze mici de chimioterapie, nu a fost încă dovedită complet prin procese aleatorii. Tratamentul prelungit cu o combinație de doze mici de chlorambucil și prednison este deseori eficient în controlarea bolii, dar este puțin probabil să dea răspunsuri complete. Doze mici de methotrexate, bexarotene, polichimioterapie și alemtuzumab au fost recomandate ca a doua linie de tratament pentru SS. Abordările alternative includ varinostat și histon deacetylase inhibitors (în special în stadiile eritrodermice). Ar trebui accentuat că, comparația rezultatelor tratamentelor în diferite studii este aproape imposibilă, datorită diferențelor dintre criteriile de diagnostic folosite pentru SS.

Grupul limfoproliferarilor cutanate primitive CD30-pozitive (LPD) include limfomul primitiv cutanat anaplastic (C-ALCL) și papuloza limfomatoasă (LyP0).

Pacienții cu C-ALCL se prezintă în general cu tumori (ulcerate) sau noduli solitari sau localizați și ar trebui tratați cu radioterapie și excizie chirurgicală. Pacienții care prezintă leziuni multifocale ale pielii pot fi cel mai bine tratați cu radioterapie, în cazul a câtorva leziuni, sau cu doze mici de methotrexat ca pentru LyP. Polichimioterapia este indicată doar pentru pacienții care prezintă sau care dezvoltă boli extracutanate și rar pacienții cu un progres rapid al bolii de piele.

Subcutaneous panniculitis/like T-cell lymphoma (SPTL)

Termenul SPTL este astăzi folosit doar pentru cazurile cu fenotip α/β T, care are o prognoză excelentă, în special dacă nu este asociată cu un sindrom hemofagocitic, care este frecvent un sindrom clinic extrem de agresiv și care cere o intervenție imediată. Un studiu recent raportează pentru 5 ani o rată de supraviețuire de 91% și de 46% pentru pacienții cu SPL fără/cu HPS. Pentru SPTL fără asocierea unui HPS steroizi sistemici sau alți agenți imunosupresivi sunt recomandați, acolo unde pentru leziuni singulare pe piele se recomandă radioterapia. Doar pentru boala progresivă care nu răspunde la terapia cu imunosupresive sau cu HPS, polichimioterapia ar trebui considerată.

Extranodal NK/T-cell lymphoma, tip nazal

Limfomul extranodal cu celula NK/T, tip nazal este aproape întotdeauna cu virus Epstein-Barr pozitiv, care în mod caracteristic se prezintă cu o tumora midfacial ulceronecrotică și rar la alte părți ale pielii. Aceste limfoame au un parcurs clinic agresiv și ar trebui tratate cu chimioterapie combinată. Pentru pacienții care prezintă leziuni izolate ale pielii și nu sunt eligibili pentru chimioterapia sistemică, radioterapia ar trebui folosită.

Table 2. Recomandarile pentru managementul initial al limfoamelor cutanate cu celula B

	Extent	Prima linie de terapie	Terapii alternative
PCMZL	Solitar/localizat	Radioterapie locala Excizie	IFN alpha i.l. Rituximab i.l. (Antibiotics)a steroizi intralezional
	Multifocal	Wait-and-see Radioterapie locala Chlorambucilb Rituximab i.v	IFN alpha i.l. Rituximab i.l. Steroizi local sau intralezional
PCFCL	Solitar/localizat	Radioterapie locala Excizie	(Antibiotics)a IFN alpha i.l. Rituximab i.l.
	Multifocal	Wait-and-see Radioterapie locala Rituximab i.v.	R-CVP/CHOPc
PCLBCL,LT	Solitar/localizat	R-CHOP 6 IFRT	Radioterapie locala Rituximab i.v.
	Multifocal	R-CHOP	Rituximab i.v.

Limfom primitiv cutanat cu celula T periferica, fără alte specificații (PTL, NOS)

În grupul PTL, NOS trei subgrupuri au fost incluse ca entități provizorii (vezi tabelul 1). Oricum, toate cazurile au ca punct comun un curs clinic în general agresiv și o rată scăzută de supraviețuire și trebuie deci tratată cu polichimioterapie. Cum rezultatele sunt deseori dezamăgitoare, transplant allogenetic cu celule stem precoce trebuie luat în considerare. Singura excepție este grupul CD4-pozitiv mic-mediu pleomorfic CTCL. Acești pacienți prezintă de obicei o singură tumoră, de regulă pe cap, trebuie tratată cu radioterapie locală sau excizie și are un prognostic excelent.

Limfoame cutanate cu celula B

În clasificarea WHO-EORTC sunt distinse trei mari tipuri de CBCL: limfom primitiv cutanat de zona marginala (PCMZL), limfom cutanat primitiv de centru folicular (PCFCL) și limfom cutanat primitiv difuz cu celula mare (PCLBCL-LT). PCMZL și PCFCL sunt tipuri indolente ale CBCL care pentru o boală de 10 ani rata de supraviețuire excede 90%, în timp ce PCLBCL-LT are un prognostic mai puțin favorabil (pe o perioadă de 5 ani de boală rata de supraviețuire e de aproximativ 50%).Recent, recomandări consensuale ale EORT/ISCL pentru gestionarea acestor trei tipuri de CBCL au fost formulate, și sunt cuprinse în tabelul 2. Opțiunile de tratament variază semnificativ în intensitate și ar trebui aplicate în funcție de statusul de performanță și de comorbiditati.

Literatura

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105: 3768–3785.
2. Olsen EA, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 2007; 110: 1713–1722.

3. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome. A proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479–484.
 4. Kaye FJ, Bunn PA, Steinberg SM et al. A randomized trial comparing combination electron beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 1989; 321: 784–790.
 5. Whittaker SJ, Marsden JR, Spittle M, Russell Jones R. Joint British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1095–1107.
 6. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1014–1030.
 7. Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma. Inconsistent data underline the need for randomized studies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 16–21.
 8. Bekkenk M, Geelen FAMJ, van Voorst Vader PC et al. Primary and secondary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: long term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. A report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group. *Blood* 2000; 95: 3653–3661.
 9. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification and prognostic factors. An EORTC Cutaneous Lymphoma Group study of 83 cases. *Blood* 2008; 111: 838–845.
 10. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH et al. EORTC/ISCL consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008; 112: 1600–1609.
 11. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 1713–1722.
- clinical recommendations *Annals of Oncology*
iv118

Limfoame foliculare nou diagnosticate si recazute: Recomandari clinice ESMO pentru diagnostic, tratament si monitorizare

M. Dreyling and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

Department of Medicine III, University Hospital Grosshadern, LMU Munich, Germany

* *Correspondence to:* ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland;

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv119–iv120, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp148

Incidenta:

Limfoamele foliculare reprezinta al doilea cel mja frecvent subtip de malignitate limfoida nodala in Europa de Vest.

Incidenta anuala a cestei boli a crescut accelerat in timpul ultimelor decade de la 2-3 cazuri/100000 in anii '50 pina la 5-7 cazuri/100000 in prezent.

Diagnosticul:

Diagnosticul ar trebui intotdeauna sa se bazeze pe biopsia ganglionara sau pe biopsia de tesut extranodal. Biopsiile de tesuturi extraganglionare ar trebui efectuate doar la pacientii care nu au abord ganglionar facil. Punctia aspirativa ganglionara nu va fi luata in considerare ca metoda diagnostica.

Rezultatul histo-patologic ar trebui sa furnizeze un diagnostic potrivit clasificarii WHO. Stadializarea se face potrivit numarului de celule maligne/ cimp studiat (grd 1-2: ≤ 15 celule maligne ; grd 3 : >15 celule maligne). Gradul 3-4 de limfoame foliculare (cu cuiburi de celule maligne) este considerat a fi un limfom agresiv si tratat ca atare (vezi recom clinice DLCL).

Atunci când este posibila, biopsia de material ar trebui sa fie depozitată sub formă congelată pentru a permite analize moleculare adiționale.

Stadializarea si stabilirea riscului:

De când tratamentul depinde substantial de stadiul bolii, stadializarea inițială ar trebui sa fie corect făcută, în particular în stadiile incipiente de boală I si II (15-20%). Stadializarea inițială ar trebui să includă o tomografie computerizată a gâtului, toracelui, abdomenului și pelvisului și o puncție aspirat medular plus biopsie osteo-medulară. Un PET scan nu e in concordanță cu noile reglementări.

O hemoleucogramă completă, biochimia de rutină cu LDH și acid uric si, de asemenea, testele screening pt HIV si hepatita B si C sunt necesare. Stadializarea se face conform clasificării Ann Arbor cu menționarea de "bulky disease". In scopuri prognostice, un index Internațional Prognostic specific pentru limfoame foliculare ar trebui determinat. Acesta este FLIPI: >4 situri ganglionare implicate, creșterea LDH, vârsta >60 ani, stadiile avansate 3-4, Hb $<12g\%$.

Tratament:

Prima linie de tratament, stadiile I-II

La o mică proporție de pacienți cu stadii inițiale I-II, radioterapia cu 30-40Gy pe câmp țintit sau extensiv este tratamentul de elecție, cu un potențial curativ înalt. La pacienții cu importanță proliferare tumorală terapia sistemică, așa cum este ea indicată în stadiile avansate de boală, se recomandă a fi aplicată înaintea radioterapiei.

Stadiile III-IV, inducție

La majoritatea pacienților cu stadii avansate de boală III-IV nici o terapie curativă nu s-a stabilit încă. În timp ce evoluția naturală a bolii este caracterizată de regresie spontană până la 25% din cazuri și variază important de la caz la caz, chimioterapia ar trebui să fie inițiată numai la apariția simptomelor de boală, degradării hematopoietice, bolii mediastinale sau progresiei rapide limfomatoase. Dacă se urmărește obținerea remisiunii complete sau a supraviețuirii fără progresie pe termen lung a bolii atunci ar trebui folosit Rituximabul în combinație cu chimioterapia (CHOP, CVP, scheme bazate pe analogi purinici: FC(M) sau bendamustin). Monoterapia cu anticorpi (anticorpi monoclonali rituximab, radioimunoterapie) sau terapia unică cu agenți alkilanți rămân o alternativă la pacienții cu profil de risc scăzut sau cu contraindicații pentru imuno-chimioterapie intensivă.

Stadiile III-IV, consolidare

Meta-analizele sugerează ca terapia de întreținere cu interferon are un beneficiu limitat care ar trebui pus în balanță cu toxicitatea acesteia. Terapia de întreținere cu Rituximab este în mod curent testată ca terapie de primă linie. Consolidarea folosind radioimunoterapie după chimioterapie prelungeste supraviețuirea fără progresie, dar beneficiile folosirii acesteia după combinarea Rituximabului cu chimioterapia nu au fost încă stabilite. Radiochimioterapia mieloablative urmată de transplant autolog de celule stem prelungeste supraviețuirea fără progresie, dar este în curs de investigație ca terapie de primă linie.

Boala refractară

Biopsia repetată este recomandată pentru a exclude o transformare într-un limfom agresiv.

Modul în care se alege tratamentul de salvare depinde de cât de eficiente au fost schemele anterioare de tratament. În recăderile incipiente (<12 luni) este de preferat folosirea unei scheme de tratament "non cross-resistant" (Fludarabina după CHOP). Rituximabul ar trebui să fie adăugat doar dacă schema anterioară cu anticorpi monoclonali s-a soldat cu o remisiune >12 luni. Terapia de întreținere cu Rituximab este net favorabilă din punctul de vedere al efectelor secundare și prelungeste supraviețuirea fără progresie cu o tendință importantă în a îmbunătăți supraviețuirea globală în boală refractară chiar după inducția cu anticorpi monoclonali. Consolidarea mieloablative urmată de transplant autolog de celule stem prelungeste supraviețuirea fără progresie, dar rolul său ar trebui redefinit în era Rituximabului. Radioimunoterapia (preferabil ca și consolidare) și transplantul autolog de celule stem potențial curativ (opțional cu condiționare cu doze scăzute) ar trebui să se pună în discuție în bolile refractare.

Evaluarea răspunsului: Teste radiologice potrivite ar trebui să fie efectuate la jumătatea și după terminarea chimioterapiei. Pacienții cu răspuns insuficient sau fără răspuns ar trebui să fie evaluați pentru regimuri de salvare incipiente.

Monitorizare:

- Anamneza si examenul obiectiv la fiecare 3 luni timp de 2 ani, la fiecare 4-6 luni suplimentare pentru 3 ani și, ulterior, o dată pe an, cu o atenție deosebită la transformare și la neoplazii secundare, inclusiv leucemie.
- Hemoleucograma si biochimia de rutină, la fiecare 6 luni timp de 2 ani, apoi doar ca necesitate pentru evaluarea simptomelor suspecte.
- Evaluarea funcției tiroidiene la pacienții cu iradiere in zona gâtului, de la 1, 2 și 5 ani.
- Minime examene radiologice sau ecografice sau la fiecare 6 luni timp de 2 ani și, ulterior, anual.
- MRD screening pot fi efectuate în cadrul studiilor clinice, dar nu ar trebui să ghideze strategiile terapeutice.

Bibliografie

1. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* (2004) 104:1258–1265. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
2. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, et al. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with Rituximab and the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* (2006) 108:1504–1508. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
3. Dave SS, Wright G, Tan B, et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* (2004) 351:2159–2169. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
4. Cheson B, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* (2007) 25:579–586. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
5. MacManus PM, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low grade follicular lymphoma? Results of a long term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* (1996) 14:1282–1290. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
6. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus Rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* (2005) 105:1417–1423. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
7. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Front-line therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone—results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* (2005) 106:3725–3732. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
8. Ghilmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x4 schedule. *Blood* (2004) 103:4416–4423. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

9. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* (2003) 21:3918–3927. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
10. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III randomized study of consolidation therapy with ⁹⁰Y-Ibritumomab Tiuxetan after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* (2008) 26:5156–5164. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
11. Dreyling M, Trumper L, von Schilling C, et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma-role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* (2007) 86:81–87. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
12. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* (2006) 108:3295–3301. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
13. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (R-FCM) in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* (2006) 108:4003–4008. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

Carcinomul epidermoid al capului și gâtului

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și urmărire

L. Licitra¹ & E. Felip²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Department of Medical Oncology, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy;

²Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

*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: Iunie 2002, ultima actualizare Septembrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii79–ii80.

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv121–iv122, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp149

Incidență

Pentru anul 2002, incidența carcinomului epidermoid al capului și gâtului (SCCHN) în Europa a fost 36/100.000 la populația masculină și 7/100.000 la populația feminină, iar mortalitatea a fost 18 și respectiv 3/100.000.

Peste 90% din neoplazmele capului și gâtului sunt carcinoame epidermoide.

Diagnostic

Diagnosticul patologic ar trebui stabilit prin biopsie și raportat conform clasificării WHO.

Stadializare și evaluarea riscului

Investigațiile de rutină folosire pentru stadializare includ examinare fizică, radiografie toracică, endoscopie ORL și evaluare TC/IRM a capului și gâtului. Pentru excluderea metastazelor ar trebui efectuată o tomografie computerizată toracică. Rolul FDG-PET ca metodă de stadializare este în curs de investigare.

Carcinomul epidermoid al capului și gâtului ar trebui stadializat conform sistemului TNM, folosind categoriile prezentate în Tabelul 1.

Tumorile T4 sunt subîmpărțite în T4a (rezecabile) și T4b (nerezecabile). Ca urmare, stadiul IV este subîmpărțit în stadiile IVa și IVb, iar stadiul IVc semnifică prezența bolii metastatice.

Tabelul 1. Categoriile TNM pentru carcinomul epidermoid al capului și gâtului.

Stadiul I	T1, N0, M0
Stadiul II	T2, N0, M0
Stadiul III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stadiul IV	T4, N0-1, M0 Orice T, N2-3, M0 Orice T, orice N, M1

Strategie terapeutică

În toate situațiile strategia terapeutică ar trebui stabilită în cadrul unei echipe multidisciplinare. Starea de nutriție a pacientului trebuie corectată și menținută la un nivel adecvat. Se recomandă corectarea problemelor stomatologice înainte de inițierea radioterapiei.

Alegerea tratamentului depinde de localizarea și extensia tumorii primare. Cazurile rare de carcinom epidermoid cu originea la nivelul sinusurilor paranazale și nazofaringelui sunt de obicei excluse din studiile clinice, astfel încât pentru aceste situații recomandările prezentate aici nu se aplică.

În stadiile precoce (I-II) se poate face intervenție chirurgicală conservatoare sau radioterapie (iradiere externă sau brahiterapie), cele două metode având eficacitate similară în ceea ce privește controlul locoregional al bolii. Compararea este însă bazată numai pe studii retrospective, deoarece nu au fost conduse studii clinice randomizate care să evalueze acest aspect. Când este posibil, ar trebui folosită radioterapia conformațională 3D și/sau radioterapia cu modularea intensității (IMRT).

Opțiunile terapeutice standard pentru tumorile stadiul III și IV sunt: intervenție chirurgicală (cu reconstrucție) și radioterapie postoperatorie, iar la pacienții cu risc crescut (extensie extracapsulară a tumorii și/sau rezecție R1) se recomandă chimioradioterapie adjuvantă folosind numai monochimioterapie cu cisplatin [I, A]. Totuși, la pacienții cu tumori operabile la care se anticipează un rezultat funcțional postoperatoriu inadecvat, este preferabil tratamentul prin chimioradioterapie combinată. La pacienții cu tumori nerezecabile tratamentul standard est chimioradioterapia concomitentă [I, A]. Comparativ cu radioterapia singură, s-a demonstrat că efectuarea radioterapiei concomitent cu administrarea de cetuximab conduce la creșterea ratei de răspuns, a intervalului fără progresia bolii și a supraviețuirii [I, A].

Introducerea combinațiilor de tip taxan/derivat de platină, care s-au dovedit superioare combinațiilor fluorouracil/derivat de platină (PF) la pacienții cu boală locoregional avansată, a condus la reconsiderarea rolului chimioterapiei neoadjuvante [I, A]. În prezent însă acest tratament nu este considerat standard la pacienții cu boală avansată.

La pacienții cu tumori avansate ale laringelui și hipofaringelui, care inițial necesită laringectomie totală, folosirea chimioterapiei neoadjuvante urmată de radioterapie în caz de răspuns permite uneori evitarea intervenției radicale [I, A]. Această strategie terapeutică nu afectează negativ intervalul liber de boală sau supraviețuirea, dar pacienții tratați astfel par a avea o tendință nesemnificativă de creștere a ratei de recurență locoregională și de scădere a ratei de recidivă la distanță (metastaze) [I, A]. Un studiu clinic randomizat a arătat că folosirea chimioradioterapiei concomitente crește rata de conservare a laringelui. Acest rezultat nu s-a asociat însă cu creșterea supraviețuirii comparativ cu chimioterapia neoadjuvantă urmată de iradiere la pacienții care au răspuns, sau cu radioterapia singură [I, A].

Tratamentul recurențelor locale, regionale, sau metastatice

În cazuri selectate de recurență localizată, se poate lua în considerare reintervenția chirurgicală (dacă rezecția este posibilă) sau repetarea radioterapiei. Pentru majoritatea pacienților opțiunea standard este chimioterapia paliativă. Tratamentul acceptat constă în administrarea săptămânală de metotrexat [I, B]. Deși asocierile chimioterapice (cisplatin, 5-fluorouracil, sau taxani) produc rate de răspuns mai mari și cresc timpul până la progresia bolii comparativ cu metotrexatul în monochimioterapie, nu a fost demonstrată o creștere a supraviețuirii [II, B]. Un studiu recent care a inclus pacienți cărora nu li s-a putut administra tratament local a arătat că asocierea cetuximabului la combinația cisplatin/carboplatin + 5-fluorouracil conduce la creșterea supraviețuirii [I, A].

Monitorizare

În funcție de metoda imagistică folosită pentru evaluarea inițială, răspunsul la tratament ar trebui documentat prin efectuarea unei TC/IRM a capului și gâtului. Scopul monitorizării este detectarea precoce a recurențelor loco-regionale și a tumorilor secundare potențial curabile. Alături de evaluarea imagistică, în cursul monitorizării trebuie efectuată și examinarea fizică a pacientului. Când rezultatele investigațiilor imagistice sunt incerte poate fi utilă folosirea FDG-PET, în special la pacienții tratați cu chimioradioterapie combinată. În aceste situații valoarea predictivă negativă a metodei este mai mare decât valoarea predictivă pozitivă. În cursul monitorizării trebuie acordată atenție deosebită tratamentului complicațiilor terapeutice, cum ar fi tulburările de deglutiție și cele respiratorii. Se pot face și radiografiile toracice. La pacienții iradiați la nivelul gâtului se recomandă evaluarea funcției tiroidiene (dozarea TSH) după 1, 2 și 5 ani de la finalizarea tratamentului.

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, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press 2004.
2. Pignon JP, Le Maitre A, Bourhis J et al. Metanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 69; 2 (Suppl): S112–S114.
3. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937–1944.
4. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945–1952.
5. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091–2098.
6. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245–1251.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamouscell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567–578.
8. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8636–8645.
9. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1705–1715.

10. Vermorken JB, Remener E, van Herpen C et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1695–1704.

11. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.

Cancerul nazofaringian

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

A. T. C. Chan¹ & E. Felip²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, Chinese University, Hong Kong;

²Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

*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: Decembrie 2006, ultima actualizare Septembrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii81–ii82.

Conflict de interese: autorii nu au raportat nici un conflict de interese

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv123–iv125, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp150

Incidență

În Europa, incidența standardizată în funcție de vârstă (exprimată la 100.000) a cancerului nazofaringian (NPC) este cuprinsă între 0,1 și 2,2. În zonele endemice, precum regiunea sudică a Chinei, incidența este mult mai mare, ajungând la 26,9. La populațiile din bazinul mediteranean incidența este intermediară.

Diagnostic

Diagnosticul definitiv se stabilește după biopsierea endoscopică a tumorii nazofaringiene primare. Subtipul histologic ar trebui raportat conform clasificării WHO.

Stadializare și evaluarea riscului

NPC se stadializează în conformitate cu sistemul creat de Uniunea Internațională Împotriva Cancerului (UICC) și Comitetul Central American pentru Cancer (AJCC), prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 1. Ediția a șasea (2002) a sistemului UICC/AJCC pentru stadializarea NPC.

Tumora nazofaringiană primară (T)	
T1	Tumora nu depășește nazofaringele
T2	Tumora invadează țesuturile moi
T2a	Tumora invadează orofaringele și/sau cavitatea nazală, fără extensie parafaringiană
T2b	Tumora prezintă extensie parafaringiană
T3	Tumora invadează structurile osoase din vecinătate și/sau sinusurile paranasale
T4	Tumora prezintă extensie intracraniană și/sau invadează nervii cranieni, fosa infratemporală, hipofaringele, orbita, sau spațiul masticator
Limfoganglionii regionali (N)	
N1	Diseminare unilaterală în cel puțin un limfoganglion situat superior

	de fosa supraclaviculară, având diametrul maxim ≤ 6 cm		
N2	Diseminare bilaterală în limfoganglioni situați superior de fosa supraclaviculară, având diametrul maxim ≤ 6 cm		
N3	Diseminare în cel puțin un limfoganglion, având diametrul maxim > 6 cm (N3a) sau fiind situat în fosa supraclaviculară (N3b)		
Metastazele (M)			
M0	Nu există metastaze		
M1	Există metastaze		
Grupare pe stadii			
Stadiul 0	T in situ	N0	M0
Stadiul I	T1	N0	M0
Stadiul IIA	T2a	N0	M0
Stadiul IIB	T2b	N0	M0
	T1, T2a, T2b	N1	M0
Stadiul III	T3	N0, N1	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
Stadiul IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Stadiul IVB	Orice T	N3	M0
Stadiul IVC	Orice T	Orice N	M1

Procedurile folosite pentru stadializare includ anamneză, examinare fizică (inclusiv evaluarea nervilor cranieni), hemoleucogramă, analize biochimice (inclusiv teste funcționale hepatice), radiografie toracică, nazofaringoscopie, TC/IRM de nazofaringe, bază de craniu și gât. Când este posibil, este preferabilă utilizarea IRM [III, B].

Investigațiile imagistice pentru depistarea metastazelor sunt scintigrafia osoasă și TC toracică și abdominală superioară; acestea trebuie luate în considerare la pacienții cu risc crescut (cu invazie limfoganglionară, în special N3) și când se depistează modificări clinice sau biochimice sugestive [III, B]. Utilizarea tomografiei cu emisie de pozitroni este în curs de investigare, iar rezultatele par promițătoare.

S-a dovedit că măsurarea nivelului de ADN al virusului Epstein-Barr în plasmă sau ser (atât înainte cât și după efectuarea tratamentului) are valoare prognostică [III, B].

Tratament

Tratamentul are la bază radioterapia (RT), care este o componentă esențială a terapiei cu intenție curativă pentru NPC localizat. Stadiile I și IIA se tratează numai cu RT, iar pentru stadiile III și IVA/B se folosește RT combinată cu chimioterapie concomitentă [I, A]. De asemenea, chimioradioterapia concomitentă poate fi luată în considerare și pentru stadiul IIB [III, B].

Se iriază atât tumora primară cât și regiunile peritumorale bilaterale considerate la risc pentru diseminare tumorală microscopică. La pacienții cu boală N0 se recomandă iradierea selectivă a limfoganglionilor. Conform consensului actual, pentru eradicarea tumorii primare este necesară aplicarea unei doze totale de 70 Gy, iar pentru tratamentul electiv al zonelor la risc doza este de 50 Gy. Pentru a reduce la minimum riscul toxicității tardive (în special afectarea structurilor nervoase din vecinătate), se recomandă evitarea dozelor > 2 Gy per fracție zilnică și accelerarea excesivă a iradierii folosind fracții multiple cu $> 1,9$ Gy per fracție [III, A]. În stadiile incipiente, radioterapia cu modularea intensității pare a ameliora controlul local al bolii [III, B], reducând totodată incidența xerostomiei de iradiere [II, B].

Pentru chimioradioterapia concomitentă se folosește de obicei cisplatinul [I, A].

Chiar dacă nu există dovezi conform cărora tratamentul adjuvant singur conduce la creșterea supraviețuirii, se pare că pot fi obținute beneficii când chimioradioterapia concomitentă (pe bază de cisplatin) se asociază cu chimioterapie adjuvantă de tip cisplatin/fluorouracil.

Deși nu este considerată tratament standard, chimioterapia neoadjuvantă s-a dovedit a crește intervalul liber de boală și poate fi luată în considerare la pacienții cu boală local avansată.

Monitorizare

Monitorizarea pacienților constă în examinarea periodică a nazofaringelui și gâtului, evaluarea funcțională a nervilor cranieni și efectuarea de investigații în funcție de simptomatologie pentru a identifica eventualele metastaze. La pacienții iradiați la nivelul gâtului se recomandă și evaluarea funcției tiroidiene.

Tratamentul recurențelor locale sau metastatice

Recurențele locale de mici dimensiuni sunt potențial curabile, principala problemă fiind alegerea tratamentului optim (nazofaringectomie, brahiterapie, radiochirurgie, radioterapie stereotactică, radioterapie cu modularea intensității, sau asocierea dintre tratamentul chirurgical și radioterapie, cu sau fără chimioterapie concomitentă). Deciziile terapeutice sunt individualizate, luându-se în considerare volumul, localizarea și extensia tumorii recurente [III, B].

Recurențele regionale rezecabile se tratează prin excizie radicală [III, B].

În caz de NPC metastatic, la pacienții cu status de performanță bun ar trebui luată în considerare chimioterapia paliativă. Ca tratament de primă linie se folosesc de obicei regimuri pe bază de săruri de platină/5-fluorouracil. Alți agenți eficace sunt paclitaxel, docetaxel, gemcitabină, capecitabină, irinotecan, vinorelbină, ifosfamidă, doxorubicină și oxaliplatin; aceștia pot fi utilizați ca monochimioterapie sau în combinații [III, 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.

Autorii coordonatori ai Grupului de Lucru la Recomandările ESMO: A. T. C. Chan, E. P. Hui, S. F. Leung, Department of Clinical Oncology, State Key Laboratory in Oncology in South China, Sir YK Pao Centre for Cancer, Hong Kong Cancer Institute, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, People's Republic of China.

Bibliografie

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR et al. (eds). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC 2007.
2. Shanmugaratnam K, Sobin LH. The World Health Organization histological classification of tumours of the upper respiratory tract and ear. A commentary on the second edition. *Cancer* 1993; 71: 2689–2697.
3. Lo YM, Chan LY, Lo KW et al. Quantitative analysis of cell-free Epstein–Barr virus DNA in plasma of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 1188–1191.
4. Chan AT, Lo YM, Zee B et al. Plasma Epstein–Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1614–1619.
5. Leung SF, Zee B, Ma BB et al. Plasma Epstein–Barr viral deoxyribonucleic acid quantitation complements TNM staging in nasopharyngeal carcinoma prognostication. *J Clin Oncol* 2006; 34: 5414–5418.

6. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310–1317.
7. Chan AT, Leung SF, Ngan RK et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 536–539.
8. Lin JC, Jan JS, Hsu CY et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631–637.
9. Kwong DL, Sham JS, Au GK et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643–2653.
10. Wee J, Tan EH, Tai BC et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6730–6738.
11. Lee AWM, Lau WH, Tung SY et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6966–6975.
12. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 47–56.
13. Chua DT, Ma J, Sham JS et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1118–1124.
14. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensitymodulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4873–4879.
15. Ma BB, Chan AT. Recent perspectives in the role of chemotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 22–31.

Gliomul malign

Recomandările ESMO pentru diagnosticare, tratament și monitorizare

R. Stupp¹ & F. Roila²

Din partea Grupului de Lucru ESMO pentru Ghiduri Terapeutice

¹Multidisciplinary Oncology Center, University of Lausanne Hospital, Lausanne, Switzerland;

²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

*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: decembrie 2004, ultima actualizare octombrie 2008. Această publicație înlocuiește versiunea publicată anterior—Ann Oncol 2008; 19 (Suppl 2): ii83–ii85.

Conflict de interese: autorii nu au raportat nici un conflict de interese

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv126–iv128, 2009 doi:10.1093/annonc/mdp151

Incidență

Incidența gliomului malign este $\approx 5/100.000$. Acest tip de tumoră poate apărea la orice vârstă, incidența maximă fiind în decadele a cincia și a șasea de viață.

Diagnostic

Categoria gliom malign include glioblastomul (WHO grad IV), astrocitomul anaplazic (WHO grad III), oligoastrocitomul mixt anaplazic (WHO grad III) și oligodendrogliomul anaplazic (WHO grad III). Diagnosticul se stabilește după biopsie sau rezecție tumorală, conform clasificării revizuite elaborată de WHO. Prognosticul depinde de subtipul histologic și de gradul de diferențiere. Glioblastomul are cel mai rezervat prognostic, în timp ce oligodendrogliomul pur are prognostic mai bun și răspunde mai bine la tratament. Oligoastrocitomul mixt anaplazic și astrocitomul anaplazic au prognostic intermediar.

Markeri moleculari

Se pare că pierderea de material genetic de la nivelul cromozomului 1p/19q [pierderea stării de heterozigot (LOH = loss of heterozygosity) 1p/19q], descoperită recent a fi cauzată de o translocăție cromozomială, este un factor predictiv pentru obținerea răspunsului la chimioterapie. Această mutație corespunde însă unui tip tumoral cu evoluție naturală prelungită indiferent de tratamentul administrat, iar responsivitatea la tratamentul citostatic se poate datora cu corelației strânse cu metilarea promotorului genei care codifică metil-guanin metil transferaza (MGMT). Identificarea LOH 1p/19q contribuie la susținerea diagnosticului de oligodendrogliom.

Inactivarea epigenetică prin metilare a promotorului genei MGMT indică incapacitatea parțială a celulelor tumorale de a repara leziunile ADN produse de chimioterapie. Studii retrospective au indicat o corelație strânsă a acestei modificări cu răspunsul la tratamentul cu agenți alchilanți [II, B]. Ca alternativă a fost propusă evaluarea expresiei MGMT prin imunohistochimie, dar această metodă nu este standardizată și reproductibilă, iar rezultatul determinării nu se corelează cu răspunsul la tratament [III, C]. În absența unor tratamente alternative și a repercusiunilor clinice, determinarea de rutină a MGMT nu face parte din strategia terapeutică [V, D].

Stadializare și evaluarea riscului

Stadializarea se realizează prin evaluare imagistică a creierului, în mod ideal folosind imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Extensia rezecției și identificarea bolii reziduale ar trebui realizate în primele 24-48 ore după tratamentul chirurgical. În general nu este necesară efectuarea unei puncții lombare și nici evaluarea altor organe.

Factorii asociați cu prognosticul cel mai favorabil sunt gradul de diferențiere înalt (G1), rezecția tumorii, vârsta tânără (< 50 ani), statusul de performanță bun și absența afectării funcțiilor neurologice.

Strategie terapeutică

Pacienții ar trebui evaluați de către o echipă multidisciplinară. O atenție deosebită se acordă statusului de performanță și funcțiilor neurologice. Administrarea de corticosteroizi în doză mare (de obicei dexametazonă 8-16 mg/zi) conduce la ameliorarea rapidă a edemului peritumoral și a simptomelor. Glicemia trebuie monitorizată. Tratamentul cu corticosteroizi nu trebuie prelungit după rezecția chirurgicală și nu se administrează profilactic în cursul radioterapiei. La pacienții care au prezentat crize convulsive este indicată administrarea de antiepileptice, dar la pacienții asimptomatici acest tratament nu este necesar în scop profilactic nici înainte și nici după operație [III, C]. După rezecția tumorii indicația pentru tratament anticonvulsivant ar trebui reevaluată. Antiepilepticele de primă generație (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital și derivate ale acestora) sunt inductoare puternice ale metabolismului hepatic și pot interacționa cu multe alte medicamente administrate concomitent, inclusiv cu numeroase citostatice (însă nu cu temozolomid).

Tratamentul bolii primare

De obicei manevra terapeutică inițială este intervenția chirurgicală, în acest fel realizându-se citoreducție tumorală și fiind obținut material în vederea stabilirii diagnosticului histologic. Extensia rezecției tumorale are valoare prognostică; este indicat a se încerca o rezecție cât mai bună, cu condiția ca amploarea intervenției să nu afecteze funcțiile neurologice [II, C]. S-a dovedit că implantarea unor polimeri impregnați cu chimioterapice (ex. carmustină) la nivelul patului tumoral înainte de administrarea radioterapiei conduce la creșterea ușoară a supraviețuirii mediane comparativ cu radioterapia singură [II, B], însă nu există date de comparație între această abordare și tratamentul standard cu temozolomid/radioterapie (TMZ/RT, vezi mai jos).

Tratamentul standard după rezecție sau biopsie este radioterapia focală fracționată (60 Gy, 30-33 fracții a 1,8-2 Gy, sau alt regim echivalent) [I, A]. Creșterea dozei dincolo de 60 Gy nu și-a dovedit utilitatea. La pacienții vârstnici și la cei cu status de performanță modificat se folosește de obicei un regim hipofracționat cu durată mai scurtă (ex. 40 Gy în 15 fracții) [II, B]. Un studiu clinic randomizat de fază III în care au fost incluși pacienți în vârstă > 70 ani a arătat că radioterapia (28 x 1,8 Gy, 50 Gy) este superioară celui mai bun tratament suportiv [II, B]. Pentru pacienții foarte bătrâni a fost propusă numai chimioterapia (de obicei cu temozolomid), dar în prezent nu există date obținute din studii randomizate [IV, B].

Glioblastomul (grad IV WHO). Un studiu clinic randomizat în care au fost incluși mulți pacienți a arătat că administrarea de temozolomid (TMZ) concomitent cu radioterapia și ca tratament adjuvant conduce la creșterea supraviețuirii mediane și a supraviețuirii la 2 și 5 ani, astfel încât această abordare reprezintă tratamentul standard actual pentru glioblastom la pacienții < 70 ani [I, A]. Pentru pacienții > 70 ani cu status de performanță bun nu există date provenite din studii clinice randomizate. Temozolomidul se administrează zilnic în cursul radioterapiei și timp de 5 zile consecutiv o dată la patru săptămâni, pentru 6 cicluri, ca tratament adjuvant după finalizarea radioterapiei. A fost propusă determinarea metilării promotorului genei MGMT pentru a selecta pacienții cu probabilitatea cea mai mare de a răspunde la tratament [II, B], fiind deja finalizată înrolarea în studiile prospective care evaluează acest aspect.

Studii prospective randomizate au arătat că administrarea de chimioterapie adjuvantă cu procarbazină, lomustină și vincristină (regimul PCV) nu crește supraviețuirea în cazul tumorilor gradul III sau IV [I, A]. Cu toate acestea, o metaanaliză amplă [I, A] a arătat că tratamentul chimioterapic pe bază de nitrozouree crește marginal supraviețuirea la anumiți pacienți.

Astrocitomul anaplastic, oligoastrocitomul și oligodendrogliomul (grad III WHO). Evoluția naturală a astrocitomului anaplastic și a oligoastrocitomului este mai lentă. Tratamentul standard constă în intervenție chirurgicală urmată de radioterapie adjuvantă în doză totală până la 60 Gy. Eficacitatea chimioterapiei concomitente și/sau de întreținere cu temozolomid nu a fost încă evaluată prospectiv [V, D]. Studii clinice randomizate nu au arătat o creștere a supraviețuirii în cazurile nou-diagnosticate de oligoastrocitom anaplastic și oligodendrogliom tratate neoadjuvant/adjuvant cu regimul PCV [procarbazină, lomustină (CCNU)] [I, B], cu toate că supraviețuirea fără progresia bolii a fost mai mare. Evoluția naturală a oligodendrogliomelor care prezintă LOH 1p/19q este mult mai favorabilă. Inițierea precoce a chimioterapiei adjuvante înainte sau după radioterapie nu influențează supraviețuirea, în ciuda responsivității înalte la chimioterapie a acestor tumori [II, B]. Un studiu clinic randomizat a arătat că timpul până la eșecul chimioterapiei și radioterapiei este similar indiferent dacă pacienții primesc inițial chimioterapie (și RT la progresia bolii), sau sunt tratați inițial cu RT (și chimioterapie la progresia bolii) [II, B]. Nu au existat diferențe de eficacitate între tratamentul cu PCV și cel cu temozolomid [III, B].

Tratamentul bolii recurente

S-a dovedit că la pacienții cu status de performanță adecvat cărora nu li s-a administrat anterior tratament citotoxic adjuvant pot fi obținute beneficii limitate în urma tratamentului chimioterapic. Astrocitomul anaplastic răspunde mai bine decât glioblastomul la administrarea de temozolomid [III, B]. Pentru pacienții cu progresia bolii după tratament adjuvant nu există un regim standard de chimioterapie, fiind recomandată înrolarea acestora în studii clinice care evaluează protocoale terapeutice noi. La unii pacienți controlul bolii poate fi ameliorat prin monochimioterapie cu nitrozouree; studii clinice randomizate desfășurate la populații neselectate de pacienți au arătat că blocarea EGFR cu erlotinib sau a PDGFR cu imatinib nu are efect antitumoral măsurabil [II, C]. După tratament cu bevacizumab (\pm irinotecan) s-a observat o rată înaltă de răspuns și diminuarea necesarului de corticosteroizi, însă acest efect este de scurtă durată, poate fi datorat numai modificărilor de permeabilitate vasculară și nu conduce cu certitudine la creșterea supraviețuirii [III, C].

În cazuri selectate supraviețuirea poate fi prelungită prin repetarea intervenției chirurgicale și implantarea de polimeri impregnați cu agenți citotoxici [II, B].

Evaluarea răspunsului la tratament

Monitorizarea constă în evaluare clinică, o atenție deosebită fiind acordată funcțiilor neurologice, crizelor convulsive sau manifestărilor echivalente, precum și folosirii corticosteroizilor. Începerea reducerii dozelor de corticosteroizi trebuie realizată cât mai devreme posibil. La pacienții cu tumori nerezecate sau recurente sunt frecvente episoadele de tromboză venoasă.

Analizele de laborator sunt indicate numai la pacienții care primesc chimioterapie (hemogramă), corticosteroizi (glicemie), sau antiepileptice (hemogramă și teste funcționale hepatice).

Ca metodă de evaluare imagistică se recomandă IRM. Practica standard în afara studiilor clinice constă în examinări repetate la intervale de 3-4 luni, cu excepția situațiilor în care este indicată monitorizarea mai frecventă.

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. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492–507.
2. Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: IARC 2007.
3. Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4127–4136.
4. Stupp R, Hottiner AF, van den Bent MJ et al. Frequently asked questions in the medical management of high-grade glioma: a short guide with practical answers ESMO Educational Book 2008. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 7): vii209–vii216.
5. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392–401.
6. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
7. Westphal M, Hilt DC, Bortey E et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol* 2003; 5: 79–88.
8. Westphal M, Ram Z, Riddle V et al. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 269–275.
9. Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 1011–1018.
10. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 509–518.
11. Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1583–1588.
12. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
13. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003.
14. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356: 1527–1535.

15. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192–2197.
16. Brandsma D, Stalpers L, Taal W et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008; 9: 453–461.
17. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715–2722.
18. Cairncross G, Berkey B, Shaw E et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707–2714.
19. Wick W, Weller M. for the Neurooncology Working Group of the German Cancer Society. Randomized phase III study of sequential radiochemotherapy of oligoastrocytic tumors of WHO-grade III with PCV or temozolomide: NOA-04. *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol*. 26. 2008 LBA 2007.
20. Jaeckle KA, Ballman KV, Rao RD et al. Current strategies in treatment of oligodendroglioma: evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1246–1252.
21. van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2525–2528.
22. Yung WK, Albright RE, Olson J et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83: 588–593.
23. Brandes AA, Tosoni A, Basso U et al. Second-line chemotherapy with irinotecan plus carmustine in glioblastoma recurrent or progressive after first-line temozolomide chemotherapy: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *J Clin Oncol* 2004; 22: 4727–4734.
24. Cloughesy T, Prados M, Wen P et al. A phase II, randomized, non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab (BV) alone or in combination with irinotecan (CPT) on 6-month progression free survival (PFS6) in recurrent, treatment-refractory glioblastoma (GBM). *Proc Am Soc Clin Oncol J Clin Oncol* 2008: 26 abstr 2010b.
25. Dresemann G, Mark Rosenthal M, Klaus Hoffken K et al. Imatinib plus hydroxyurea versus hydroxyurea monotherapy in progressive glioblastoma—an international open label randomised phase III study (AMBROSIA-study). *Neuro-Oncology* 2007; 9: 519 abstr MA-17.
26. van den Bent M, Brandes A, Rampling R et al. Randomized phase II trial of erlotinib (E) versus temozolomide (TMZ) or BCNU in recurrent glioblastoma multiforme: EORTC 26034. *ASCO Ann Meet Proc Part I. J Clin Oncol*. 25. 2007; 76S–Abstr 2004.
27. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1277–1280.

28. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2572.

Melanomul malign cutanat

Recomandările clinice ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

R. Dummer¹, A. Hauschild¹ & G. Pentheroudakis²

¹Departmentul de dermatologie, Universitatea Kiel, Germania; ²Departamentul de oncologie medicală, Universitatea Ioannina, Grecia

Annals of Oncology *clinical recommendations*

Volume 20 | Supplement 4 | May 2009 doi:10.1093/annonc/mdp152 | iv131

Incidența

Incidența melanomului malign variază de la 3-5/100000/an în țările Mediteraneene la 12-20/100000 în țările Nordice. Rata mortalității este de 2/100000/an pentru femei și 3/100000/an pentru bărbați cu o mică variație geografică. Mortalitatea prin melanom la bărbați s-a dublat în ultimii 25 de ani, timp în care a apărut o tendință de declin al incidenței și mortalității în țările nordice cu risc crescut combinată cu o creștere continuă în Europa de Sud [1]. Expunerea crescută la radiații ultraviolete-B a unei populații cu predispoziție genetică pare responsabilă de creșterea continuă a incidenței în ultimele decade [2].

Diagnostic

Leziunile suspecte sunt caracterizate de asimetrie, margini neregulate, culoare heterogenă, dinamică (dinamică a coloritului, elevației sau mărimii) (regula "ABCD", Assymetry, Border, Color, Dynamics) [3]. Astăzi, multe melanoame primare au un diametru <5 mm [4] [B].

Diagnosticul va fi bazat pe o biopsie excizională pe toată grosimea, cu o mică margine în jurul leziunii. Dermoscopia efectuată de un examinator cu experiență poate îmbunătăți acuratețea diagnostică.

E obligatoriu ca procesarea să fie făcută într-un serviciu anatomopatologic cu experiență.

Raportul histologic trebuie să urmeze clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (WHO) și include grosimea maximă în milimetri (Breslow), nivelul de invazie (Clark, nivel I-V), prezența ulcerăției, prezența și extinderea regresiei și aspectul marginilor chirurgicale (dacă sunt libere de tumoră).

Stadializare

Este obligatoriu examenul obiectiv cu atenție specială asupra altor leziuni cutanate pigmentate suspecte, tumorilor satelite, metastazelor în-tranzit și semnelor și simptomelor sugestive pentru metastazele în ganglionii limfatici regionali și sistemice.

În melanoamele cu risc redus (grosimea tumorii <1 mm) nu sunt necesare alte investigații. În stadiile mai mari, pentru o stadializare corectă sunt recomandate metode de diagnostic imagistic ale bazinului ganglionar, și pentru torace/abdomen/ pelvis.

Sistemul de clasificare de elecție este versiunea revăzută a American Joint Committee on Cancer (AJCC) de stadializare și clasificare, care include stadializarea ganglionilor limfatici pozitivi microscopic [5].

Tratamentul bolii localizate

Este recomandată excizia largă a tumorii primare cu o margine de tegument normal de 0.5 cm pentru melanoamele *in situ*, de 1 cm pentru tumorile cu grosimea Breslow până la 2 mm și 2 cm pentru tumorile mai groase [6,7] [IIB]. Pot fi necesare modificări pentru păstrarea funcției în melanoamele degetelor și călcâielor, sau ale urechii.

Limfadenectomia electivă de rutină sau iradierea electivă a ganglionilor limfatici regionali nu este recomandată [II, B].

Biopsia ganglionului santinelă în melanomul cu o grosime >1mm oferă o informație de stadializare de mai mare acuratețe, în special pentru leziunile de grosime intermediară (1-4 mm) dar nu are valoare terapeutică întrucât nu a adus și un beneficiu de supraviețuire globală. Poate fi urmată de

îndepărtarea completă a ganglionilor limfatici regionali, dacă ganglionul santinelă a fost găsit pozitiv pentru micro-metastaze [C]. Totuși, această procedură nu are un efect dovedit asupra supraviețuirii globale [8,9]. Biopsia ganglionului santinelă va fi efectuată doar de echipe antrenate în centre cu experiență, luând în considerare morbiditatea potențială versus beneficiu.

Nu există în prezent o terapie adjuvantă general acceptată pentru pacienții cu melanom malign cu risc crescut sau metastaze ganglionare complet rezecate (stadiul III). Datorită absenței unui beneficiu consistent, semnificativ de supraviețuire globală al oricărei forme de terapie, înrolarea pacienților în studii clinice va fi încurajată. Imunoterapia adjuvantă cu interferon alfa (IFN-alfa) duce la o prelungire semnificativă a supraviețuirii fără semne de boală în unele, dar nu în toate studiile randomizate. Câteva studii independente pe scară largă utilizând doze intermediare (sau interferon pegilat) au demonstrat un efect pozitiv asupra supraviețuirii fără semne de boală și fără metastaze la distanță la pacienți cu micrometastaze (N1a) [10]. Tratamentul adjuvant la pacienții cu ganglioni excizați cu interesare macroscopică (N1b) este de preferință aplicat în contextul studiilor clinice randomizate în centre specializate.

Chimioterapia adjuvantă, extractele de vâsc, viscum album, și terapiile hormonale nu sunt benefice [11,12]. Imunoterapia adjuvantă cu alte citokine inclusiv interleukina-2, vaccinarea tumorală și imunochimioterapia sunt experimentale și nu sunt recomandate în afara unor studii clinice controlate.

Radioterapia pentru control tumoral local va fi luată în considerare în caz de margini de rezecție inadecvate ale melanomului tip lentigo malign[13] sau rezecții R1 ale metastazelor de melanom când re-excizia nu este fezabilă [B].

Tratamentul bolii metastatice locoregionale

În cazul metastazelor ganglionare locoregionale izolate, este indicată îndepărtarea chirurgicală, care să includă și regiunea ganglionară înconjurătoare; excizia limitată la ganglionii invadați nu este suficientă [14]. Intervenția chirurgicală este de asemenea recomandată în cazul unei metastaze izolate într-un organ parenchimos, inclusiv în sistemul nervos central. Totuși, înainte de inițierea unor tratamente adiționale chirurgicale locale agresive, sunt necesare investigații detaliate de stadializare, incluzând tehnici ca tomografia computerizată (CT) sau tomografia cu emisie de pozitroni (PET) care sunt necesare pentru a exclude prezența altor metastaze [3] [B].

Metastazele "în transit" nerezecabile sau tumorile primare inoperabile ale membrilor fără alte metastaze pot fi tratate cu perfuzia izolată a membrului, folosind de exemplu melfalan și factorul de necroză tumorală [II-III, C]. Totuși, un asemenea tratament implică chirurgie majoră și trebuie restricționat la câteva centre experimentate. Radioterapia poate fi utilizată în loc [V,D], deși nu există date care să arate efectul pozitiv asupra nici unui parametru de eficacitate clinică.

Terapia adjuvantă sistemică după rezecția completă așa cum a fost menționată mai sus.

Tabel 1.

AJCC	TNM	Supraviețuirea la 10 ani (%)	Criteriile pentru stadializare
IA	T1a N0 M0	87.9	T1a = Breslow ≤1 mm, fără ulcerare (U-) și nivel Clark ≤III
IB	T1b N0 M0	83.1	T1b = Breslow ≤1 mm cu ulcerare (U+) sau nivel Clark ≥IV
IIA	T2a N0 M0	79.2	T2a = Breslow 1.01-2.0 mm U-
	T2b/T3a N0 M0	64.4/63.8	T2b = Breslow 1.01-2.0 mm, U+/ T3a = 2.01-4.0mm U-
IIB	T3b/T4a N0 M0	53.9/50.8	T3b = Breslow 2.01-4.0 mm, U+/ T4a >4.0mm U-
IIC	T4b N0 M0	32.3	T4b = Breslow >4.0 mm U+
IIIA	Orice Ta N1a/N2a M0	63.0/56.9	U- , N1a = 1 ganglion limfatic microscopic +/

IIIB	Orice Tb N1a/N2a M0	47.7/35.9	N2 = 2-3 ganglioni U+ , N1a = 1 ganglion limfatic microscopic +/
IIIC	Orice Tb N1b/N2b M0	24.4/15.0	N2 = 2-3 ganglioni U+ , N1b = 1 ganglion limfatic macroscopic +/ N2 = 2-3 ganglioni
IV	Orice T N3 M0	18.4	U- or U+ , N3 ≥4 ganglioni, sateliți sau metastaze în tranzit M1a = metastaze ganglionare cu LDH normal, cutanate la distanță, metastaze subcutanate cu LDH normal M1b = metastaze pulmonare cu LDH normal M1c = LDH crescut și/sau orice metastaze viscerale nonpulmonare
	Orice T orice N M1a	15.7	
	Orice T orice N M1b	2.5	
	Orice T orice N M1c	6.0	

Tratamentul bolii metastatice sistemice (stadiul IV AJCC)

Terapia paliativă pentru boala avansată cu câteva metastaze în diferite regiuni anatomice va utiliza inițial citostatice bine tolerate în monoterapie, ca dacarbazină, temozolomidă, întrucât nici o terapie sistemică nu a dus la prelungirea supraviețuirii ci doar la palierea simptomelor [15, 16] [C]. Pacienții cu status de performanță bun cu boală metastatică viscerală cu volum mare care necesită o paliere rapidă a simptomelor pot fi tratați cu regimuri de polichimioterapie sau combinații ale chimioterapiei cu citokine având în vedere rata de răspuns superioară raportată în unele trialuri. Totuși, această activitate vine cu prețul unei toxicități crescute și nu este asociată cu prelungirea supraviețuirii [17]. Întrucât nu există un impact global al terapiei sistemice asupra supraviețuirii pacienților cu melanom avansat, aceștia vor fi tratați preferențial în studii clinice controlate care să evalueze terapii novatoare combinații de chimioterapie cu agenți noi, citokine, terapie țintită, imunoterapie). Chirurgia metastazelor viscerale poate fi potrivită pentru cazuri selecționate cu status de performanță bun și manifestări tumorale izolate. La toți pacienții tratați prin chirurgie, scopul trebuie să fie rezecțiile R0.

Radioterapia paliativă trebuie considerată în special pentru metastazele cerebrale simptomatice sau metastazele osoase localizate.

Informarea pacientului și urmărire

Pacientul va fi instruit să evite arsurile solare, expunerile extinse neprotejate la soare sau expunerea la radiații ultraviolete artificiale și va fi sfătuit pentru autoexaminarea periodică a tegumentului și a ganglionilor limfatici periferici pe toată perioada vieții. Pacientul trebuie să fie făcut conștient că membrii familiei au un risc crescut de melanom [B].

În cursul perioadei de urmărire pentru melanom, pacienții sunt monitorizați clinic pentru a detecta cât mai precoce posibil o recidivă și a recunoaște tumori cutanate adiționale, în special un al doilea melanom [3] [B]. Un al doilea melanom se dezvoltă la 8% din pacienții cu melanom, în 2 ani de la diagnosticul inițial [18]. Pacienții cu melanom au de asemenea un risc crescut pentru alte tumori cutanate. La pacienții cu melanom de tip lentigo malign, 35% din pacienți au dezvoltat un alt cancer cutanat în decurs de 5 ani [14].

Totuși, în acest moment nu există un consens în ceea ce privește frecvența vizitelor de urmărire și utilizarea tehnicilor de imagistică. Tipic pacienții vor fi văzuți la fiecare 3-6 luni în timpul primilor 3 ani și la fiecare 6-12 luni ulterior. Această recomandare se bazează pe profilul riscului de reșută în funcție de timp, cu vizite mai puțin frecvente la pacienții cu melanoame localizate mai subțiri.

Urmărirea va fi orientată de prognostic și va include îngrijirea psihologică a pacienților. Întrucât pacienții cu un melanom primar subțire au doar un risc redus de recădere, tehnicile de imagistică nu sunt necesare la această populație de pacienți. Ultrasonografia ganglionilor limfatici, CT sau PET/PET-CT pot fi utilizate pentru urmărirea pacienților cu tumori primare groase sau după

tratamentul metastazelor. Totuși, întrucât în prezent nu este disponibilă o terapie de salvare eficientă, aceste investigații doar arareori duc la diagnosticul precoce și chirurgia de salvare a pacienților ocazionali cu metastaze solitare, cu excepția participării la studii clinice cu terapii experimentale.

Notă

Nivelurile de evidență [I-V] și gradele de recomandare [A, D] utilizate de Societatea Americană de Oncologie Clinică sunt date în paranteze pătrate. Enunțurile fără gradare au fost considerate practică clinică standard de către autori și experții ESMO.

Bibliografie

1. MacKie RM, Bray C, Vestey J et al. Melanoma incidence and mortality in Scotland 1979–2003. *Br J Cancer* 2007; 96: 1772–1777.
2. de Vries E, Bray FI, Coebergh JW, Parkin DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1953–1997: rising trends in incidence and mortality but recent stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107: 119–126.
3. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res* 2008; 18: 152–160.
4. Bono A, Tolomio E, Trincone S et al. Micro-melanoma detection: a clinical study on 206 consecutive cases of pigmented skin lesions with a diameter ≤ 3 mm. *Br J Dermatol* 2006; 155: 570–573.
5. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635–3648.
6. Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Brief guidelines: malignant melanoma of the skin. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 344–349.
7. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 687–701.
8. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307–1317.
9. Rosenberg SA. Why perform sentinel-lymph-node biopsy in patients with melanoma? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 1.
10. Eggermont AM, M. SS, Santinami M, Kruit W et al. EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon α -2b versus observation in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2008; 372: 117–126.
11. Kleeberg UR, Suci S, Broecker EB et al. Final results of the EORTC 18871/DKG 80–1 randomised phase III trial: rIFN- α 2b versus rIFN- γ versus ISCADOR M versus observation after surgery in melanoma patients with either high-risk primary (thickness >3 mm) or regional lymph node metastasis. *Eur J Cancer* 2004; 40: 390–402.
12. Eigentler TK, Radny P, Hauschild A et al. German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Adjuvant treatment with vindesine in comparison to observation alone in patients with metastasized melanoma after complete metastasectomy: a randomized multicenter trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *Melanoma Res* 2008; 18: 353–358.
13. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042–1046.

14. AustralianCancerNetwork. Guidelines for the management of cutaneous melanoma. Sydney: Stone Press 1997.
15. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a metaanalysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; 11: 75–81.
16. Kaufmann R, Spieth K, Leiter U et al. Temozolomide in combination with interferon-alfa versus temozolomide alone in patients with advanced metastatic melanoma: a randomized, phase III, multicenter study from the Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9001–9007.
17. Verma S, Petrella T, Hamm C et al. the members of the Melanoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Biochemotherapy for the treatment of metastatic malignant melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2008; 15: 85–89.
18. Titus-Ernstoff L, Perry AE, Spencer SK et al. Multiple primary melanoma: twoyear results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2006; 142: 433–438.

Annals of Oncology **clinical recommendations**

Volume 20 | Supplement 4 | May 2009 doi:10.1093/annonc/mdp152 | iv131

Sarcoamele de țesuturi moi: Recomandări ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire

P.G. Casali – Department of Cancer Medicine, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

L. Jost – Department on Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland

J. Verweij – Department of Clinical Oncology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

J,-Y. Blay – INSERM U590, Claude Benard University and Department of Oncology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv132–iv136, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp153

INTRODUCERE

Urmatoarele recomandări sunt valabile pentru sarcoamele de tip “adult” ale țesuturilor moi dezvoltate la nivelul membrelor și a trunchiului superficial. Recomandările pentru sarcoamele retroperitoneale, fibromatoza de tip desmoid și sarcoamele uterine sunt tratate separat la sfârșitul capitolului, menționându-se aspectele specifice prin care acestea diferă de sarcoamele de țesuturi moi mai frecvente. Principiile fundamentale de diagnostic și tratament sunt aplicabile tuturor sarcoamelor de țesuturi moi, inclusiv celor mai rare forme de prezentare (tumori stromale gastrointestinale, sarcoame ale capului și gâtului), care, din acest motiv, nu vor mai fi tratate separat. Anumite tipuri histologice merita însă o abordare separată, care nu poate fi realizată aici, având în vedere obiectivul acestor recomandări. Tumorile Ewing extrascheletale, rabdomyosarcomul embrionar și cel alveolar vor fi acoperite în alte recomandări clinice ESMO, ele necesitând abordări complet diferite. Aceleași considerente se aplică și în cazul GIST-urilor.

INCIDENȚA

Sarcoamele de tip adult ale țesuturilor moi sunt tumori rare, cu o incidență de aproximativ 4/100.000/an în Europa.

DIAGNOSTIC

Abordarea standard pentru diagnostic constă în multiple punctții biopsii histologice (de tip "core-needle"). Totuși, o biopsie excizională poate reprezenta cea mai practică opțiune pentru tumorile superficiale mai mici de 5cm. O biopsie deschisă poate fi, în cazuri selectionate, opțiunea corectă. Biopsia trebuie efectuată de un chirurg cu experiență în domeniu, după discuția prealabilă cu radiologul. Ea ar trebui planificată astfel încât traiectul de biopsie și cicatricea să poată fi excizate la intervenția chirurgicală definitivă și trebuie precedată de examene imagistice (RMN cu substanță de contrast fiind metoda de elecție pentru tumorile de membre și superficiale ale trunchiului).

Diagnosticul histologic trebuie făcut conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății. Gradul de malignitate (G) trebuie stabilit în toate cazurile în care este posibil. În Europa este folosit de obicei sistemul de grăding al Federației Naționale a Centrelor de Luptă Împotriva Cancerului, care distinge trei grade de malignitate. O punctție biopsie poate subestima gradul de malignitate; atunci când tratamentul preoperator reprezintă o opțiune, examenele imagistice pot oferi clinicianului informații utile în estimarea gradului de malignitate. Diagnosticul anatomo-patologic se bazează pe histologie și imunohistochimie. Acesta ar trebui completat cu histologie moleculară (FISH, RT-PCR), efectuate într-un laborator cu program extern de verificare a calității (mai ales atunci când forma histologică este rar întâlnită sau diagnosticul histologic este în dubiu). Piesa trebuie fixată cu formol (fixarea cu soluție Bouin ar trebui evitată, aceasta putând diminua fezabilitatea analizei moleculare). Colectarea mostrelor de țesut congelate sau a amprentelor tumorale este încurajată, deoarece pot apărea noi metode de analiză histopatologică, ce ar putea fi utilizate în folosul pacientului. Trebuie obținut consimțământul informat al pacientului pentru stocarea probelor în vederea analizei ulterioare și al cercetării, acolo unde legislația și ghidurile naționale o permit.

Localizarea, dimensiunile și adâncimea tumorii (în raport cu fascia musculară) ar trebui notate, ele având, alături de gradul de malignitate, valoare prognostică.

STADIALIZARE ȘI EVALUAREA RISCULUI

Examenul histopatologic trebuie să includă o descriere adecvată a limitelor de rezecție (statusul marginilor marcate cu cerneală și distanța dintre tumoră și cea mai apropiată margine marcată cu cerneala). Aceasta permite evaluarea statusului marginilor (daca marginea este intralezională, minimă sau largă și distanța de țesuturile din jur). Evaluarea histopatologică trebuie realizată în colaborare cu chirurgul.

Protocolul operator trebuie să furnizeze detalii legate de intervenția chirurgicală, cu privire la o posibilă însemințare tumorală (ex. Trebuie să menționeze dacă tumora a fost deschisă, etc.).

Dacă pacientul a urmat tratament preoperator, raportul histopatologic trebuie să includă o evaluare a răspunsului tumoral. Totuși, spre deosebire de osteosarcom și tumorile Ewing, în prezent nu dispunem de un sistem de evaluare validat. Nu a fost stabilit un procent de celule reziduale viabile care să aibă o valoare prognostică specifică. Aceasta depinde de mai mulți factori, incluzând prezența necrozei și sângerării nelegate de tratament și de heterogenitatea modificărilor post-terapeutice. O evaluare multidisciplinară (anatomopatolog și radiolog) este recomandată.

O tomografie computerizată de torace este obligatorie în vederea stadializării. În funcție de tipul histologic și de alte aspecte clinice, stadializarea poate necesita și alte evaluări (ex. evaluarea adenopatiilor regionale pentru sarcomul sinovial sau sarcomul epitelioid, CT-ul abdominal pentru

liposarcomul mixoid, etc.). Sistemul de clasificare al American Joint Committee on Cancer (AJCC)/International Union against Cancer (UICC) subliniază importanța gradului de malignitate pentru sarcom. Utilizarea sa în practica clinică este totuși limitată. Pe lângă grading alți factori prognostici sunt dimensiunea și profunzimea tumorii. Rezecabilitatea/nerezecabilitatea tumorii este de asemenea importantă.

TRATAMENT

Sarcoamele de țesuturi moi sunt omniprezente și sunt adesea tratate multimodal. Planul multidisciplinar (implicând anatomopatologul, radiologul, radioterapeutul, oncologul medical și oncologul pediatru acolo unde este cazul) al tratamentului este obligatoriu. Aceasta trebuie să aibă loc în centre specializate pentru sarcoame și/sau în cadrul unei rețele dispunând de expertiză multidisciplinară. Aceste centre sunt implicate în studii clinice în care implicarea pacienților cu sarcoame este puternic încurajată. Îndrumarea către aceste centre de referință ar trebui făcută chiar din momentul apariției suspiciunii diagnostice de sarcom. Practic aceasta presupune trimiterea tuturor pacienților cu tumori profunde de țesuturi moi sau cu leziuni superficiale având diametrul mai mare de 5cm.

Boala limitată

Rezecția chirurgicală este tratamentul standard pentru pacienții având boală localizată. Intervenția trebuie efectuată de un chirurg specializat în tratamentul acestei afecțiuni. Procedeu standard este excizia largă, urmată de radioterapie ca tratament standard pentru tumorile profunde de grad mediu-înalt, cu diametrul mai mic de 5cm [II,A]. Aceasta implică excizia tumorii cu o zonă de țesut normal în jur. În unele studii a fost stabilită o limită de siguranță de 1cm; este important însă de realizat că aceasta poate fi minimă în cazul existenței unor bariere anatomice anatomice precum fascii musculare, periost sau perinerv. O excizie marginală poate fi acceptabilă în cazuri selectate, în special pentru tumorile lipomatoase atipice extracompartimentale.

Deși radioterapia ca tratament adjuvant înainte intervenției chirurgicale reprezintă un standard pentru tumorile profunde de grad mediu-înalt, cu diametrul mai mare de 5cm, ea este o opțiune și în cazuri selectate cu leziuni profunde mai mici sau egale de 5cm sau cu tumori având grad scăzut de diferențiere. Rezecția compartimentală în cazul tumorilor intracompartimentale, atunci când este realizată, nu necesită radioterapie adjuvantă. Radioterapia trebuie administrată postoperator, cu cele mai bune echipamente disponibile, doza fiind de 50-60Gy, cu fracțiuni de 1,8-2 Gy, eventual cu boost de până la 66 Gy, în funcție de prezentare și calitatea chirurgiei. Ca alternativă, radioterapia se poate efectua preoperator, de obicei cu o doză de 50 Gy. Radioterapia intraoperatorie (IORT) și brachyterapia pot reprezenta opțiuni terapeutice în cazuri selectate.

Au fost prezentate date conform cărora chimioterapia adjuvantă poate reduce (sau cel puțin întârziă apariția...) riscul recidivei locale și la distanță la pacienții cu risc crescut. O meta-analiză recentă a evidențiat un beneficiu limitat atât în termeni de supraviețuire și de supraviețuire liberă de recidivă. Studiile sunt totuși contradictorii; o demonstrație irefutabilă a eficienței chimioterapiei nu este încă disponibilă. De asemenea nu se cunosc beneficii specifice unor subgrupuri terapeutice.

Ca urmare, chimioterapia adjuvantă nu reprezintă un standard terapeutic în sarcoamelor de țesuturi moi de tip adult; poate fi propusă ca opțiune pacienților cu risc înalt (tumoră G2-3, profundă, cu diametrul mai mare de 5cm), pentru decizie comună (medic-pacient) în condiții de incertitudine [IIC]. Tipul histologic poate fi luat în considerare în luarea deciziei, unele tipuri fiind mai chimiosensibile decât altele. Dacă se decide pentru chimioterapie, aceasta ar trebui efectuată, măcar în parte, preoperator. Ar putea fi obținut un beneficiu local, care să ușureze intervenția chirurgicală. Într-un amplu studiu randomizat de faza a III-a (pentru pacienți cu sarcoame G2-3,

profunde cu diametrul mai mare de 5 cm), hipertermia locală în asociere cu chimioterapia sistemică a fost asociată cu o îmbunătățire a supraviețuirii totale.

Reintervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare, dacă limitele de siguranță pot fi realizate fără morbidități majore, luând în considerare extensia tumorală și biologia tumorală (de exemplu, poate fi omisă în tumorile lipomatoase atipice intracompartimentale). În cazul intervențiilor R2, reintervenția este obligatorie, eventual cu tratament preoperator dacă limitele de siguranță nu pot fi obținute sau dacă intervenția chirurgicală ar fi prea mutilantă. În acest ultimul caz, utilizarea tratamentului multimodal, urmat de intervenție chirurgicală mai puțin radicală necesită luarea unei decizii comune (medic-pacient) în condiții de incertitudine. Când sunt necesare chirurgia plastică și grefele vasculare trebuie utilizate, pacientul trebuie îndrumat către specialiști de domeniu dacă este nevoie. Radioterapia va urma exciziilor marginale R1-R2, dacă acestea nu pot fi corectate prin reintervenție.

În cazul tumorilor nerezecabile sau acelor excizabile doar prin intervenții mutilante (caz în care decizia trebuie luată împreună cu pacientul), opțiunile sunt reprezentate de chimioterapie +/- radioterapie sau perfuzii hipertermice izolate ale membrelor (dacă boala este limitată la un membru) cu factor de necroză tumorală alfa (TNF α) + melphalan, sau chimioterapie combinată cu hipertermie regională.

Metastazele limfoganglionare regionale trebuie diferențiate de metastazele de țesuturi moi implicând limfoganglionii. Sunt rare și reprezintă un factor de prognostic negativ pentru sarcoamele adult-type de țesuturi moi. Există percepția că la acești pacienți ar trebui planificat un tratament mai agresiv, deși nu există dovezi care să arate că aceasta ar ameliora rezultatele. Pentru histologiile sensibile, intervenția chirurgicală cu excizie largă (intervențiile mutilante sunt foarte rar indicate ținând cont de prognosticul acestor pacienți) trebuie asociată cu radioterapia adjuvantă și chimioterapia adjuvantă (standard de tratament). Chimioterapia poate fi administrată preoperator cel puțin în parte. Aceste metode de tratament nu ar trebui privite ca "adjuvante", contextul fiind în realitate cel al unei boli sistemice. Într-un amplu studiu randomizat de fază a III-a (incluzând pacienți tumorile profunde de grad mediu-înalt, cu diametrul mai mare de 5 cm), hipertermia regională adăugată chimioterapiei a fost asociată cu ameliorarea controlului local și a supraviețuirii libere de boală. Perfuzia izolată a membrelor poate fi o opțiune pentru această populație în asociere cu chimioterapia și radioterapia.

Abordarea standard pentru recidiva locală este asemănătoare cu abordarea bolii inițiale, exceptând o mai mare utilizare a radioterapiei pre- sau postoperatorie (dacă aceasta nu a fost deja efectuată).

Boala extinsă

În cazul metastazelor pulmonare sincrone fără afectare extrapulmonară, tratamentul standard este reprezentat de chimioterapie [IV,B]. Excizia metastazelor pulmonare complet rezecabile trebuie propusă pacienților, mai ales la cei chimioresponsivi. Cazurile cu metastazele pulmonare metacrone rezecabile și cu extensie rezonabilă sunt tratate prin excizia tuturor leziunilor vizibile (standard de tratament) [IV,B]. Chimioterapia poate fi adăugată ca opțiune, ținând seama de factorii de prognostic (un interval scurt până la recădere și un număr mare de leziuni sunt factori de prognostic negativi, încurajând introducerea chimioterapiei), deși nu există încă o demonstrație concludentă a beneficiului acestei abordări. Chimioterapia se administrează de preoperator, pentru a evalua răspunsul terapeutic și astfel să permită modularea duratei tratamentului.

Afectarea extrapulmonară este tratată cu chimioterapie ca tratament standard [I,A]. În cazuri înalt selectate, rezecția metastazelor responsive, pulmonare sau extrapulmonare, poate fi propusă, luând în considerare localizarea lor și evoluția naturală a bolii în cazul respectiv.

Chimioterapia standard este bazată pe antracicline în prima linie de tratament [I,A]. Nu există date clare care să ateste superioritatea asocierilor medicamentoase fără de monochimioterapia cu doxorubicin. Totuși, conform mai multor studii, deși nu toate randomizate, pentru anumite tipuri histologice rata de răspuns este mai mare.

Astfel, polichimioterapia cu doxorubicin și ifosfamidă ar putea fi tratamentul de elecție, mai ales atunci când un răspuns tumoral poate oferi un avantaj și statusul de performanță este bun. Dacarbazina poate fi adăugată la această schemă de tratament. În cazul angiosarcomelor taxanii pot reprezenta o opțiune alternativă, ținând cont de activitatea antitumorală mai mare în acest tip histologic [IV,B]. Evident, taxanii pot reprezenta o opțiune pentru a doua linie de tratament în acest subtip. Imatinib –ul reprezintă terapia standard pentru acele rare cazuri de dermatomiofibrosarcom protuberans care nu sunt rezecabile sau cu metastaze ce necesită tratament [IV,B].

Pacienții care au primit deja chimioterapie pot fi tratați cu ifosfamidă, dacă nu a fost inclusă în tratamentul anterior. Doze mari de ifosfamidă reprezintă o alternativă pentru pacienții care au primit anterior doze standard [IV,C]. Trabectedin-ul este o opțiune pentru linia a 2-a de tratament. S-a dovedit eficient în tratamentul leiomiosarcomului și liposarcomului. În liposarcomul mixoid a fost raportat un pattern specific de răspuns, cu o fază inițială de modificări tisulare ce precede scăderea masei tumorale. S-au obținut răspunsuri și în alte tipuri histologice, inclusiv în sarcomul sinovial. Studii randomizate au arătat că asocierea gemcitabină + docetaxel este mai eficientă decât monoterapia cu gemcitabină în a doua linie de chimioterapie [II,D]. Gemcitabina a dovedit acțiune antitumorală în monoterapie și în tratamentul leiomiosarcomului. Dacarbazinul prezintă oarecare acțiune antitumorală ca tratament de linia a doua în special în leiomiosarcome). Tratamentul paliativ reprezintă o opțiune pentru pacienții pretratați cu boală avansată, în special când anterior au fost încercate mai multe linii de tratament.

URMĂRIREA PACINTULUI

Nu există date publicate care să sprijine anumite strategii pentru urmărirea pacienților cu boala localizată tratați chirurgical. Cele mai frecvente recidive apar la nivel pulmonar. Gradul de malignitate influențează viteza cu care apare recidiva. Evaluarea riscului de recidivă, bazată pe gradul de diferențiere, dimensiunile și localizarea tumorii poate ghida alegerea strategiei de urmărire. Pacienții cu risc înalt recidivează în general în primii 2-3 ani, în timp ce pacienții cu risc scăzut pot recidiva mult mai târziu, deși este puțin probabil. Descoperirea precoce a recidivei pulmonare poate avea implicații prognostice, metastazele pulmonare fiind asimptomatice în stadiile în care sunt rezecabile. Astfel, investigațiile de control se pot concentra pe aceste situsuri de recidivă. Nu a fost stabilită cea mai bună metodă de urmărire. Deși utilizarea RMN-ului (pentru detectarea recidivei locale) și a CT-ului (pentru metastazelor pulmonare) pot depista recidivele mai devreme, rămâne încă de demonstrat beneficiul clinic și în termeni de raport cost/eficiență comparativ cu evaluarea clinică a situsului primar și radiografiile pulmonare periodice.

Pacienții cu grad mediu/înalt tratați chirurgical pot fi urmăriți prin controale periodice la 3-4 luni în primii 2-3 ani, apoi de două ori pe an până la 5 ani și o dată pe an după aceea. Pacienții cu sarcom cu grad scăzut pot fi verificați pentru recidivă locală la 4-6 luni, cu radiografiile pulmonare sau CT toracic la intervale mai lungi timp de 3-5 ani, apoi anual.

PREZENTARI ȘI ENTITĂȚI SPECIALE

Sarcoame retroperitoneale

Procedura standard de diagnostic este reprezentată de biopsia de tip „core-needle”. O biopsie deschisă poate reprezenta o opțiune în anumite cazuri. În ambele cazuri traiectul biopsiei trebuie atent planificat pentru a evita contaminarea și complicațiile. Totuși, investigațiile imagistice pot fi suficiente pentru diagnosticarea tumorilor lipomatoase, dacă se ia în discuție tratament preoperator. Tratamentul standard pentru boala localizată este reprezentat de intervenția chirurgicală, care este cel mai bine realizată printr-o rezecție compartimentală retroperitoneală (excizia completă a tumorii, împreună cu rezecție viscerală în bloc) [IV,D]. Tratamentul preoperator poate reprezenta o opțiune, încuzând radioterapia, chimioterapia, radiochimioterapia, hipertermia regională în asociere cu chimioterapia. Chimioterapia adjuvantă reprezintă o opțiune de tratament pentru pacienții cu formă localizată cu risc înalt de sarcoame de țesuturi moi ale membrilor și tumorilor superficiale ale trunchiului.

Sarcoamele uterine

Acest grup include leiomiosarcoamele, sarcoamele stromale endometriale, sarcoamele endometriale nediferențiate și sarcoamele heterologe pure. Carcinosarcoamele (tumorile maligne Mulleriene mixte) sunt neoplasme mixte epiteliale și mezenchimale, al căror tratament trebuie să țină seama de natura lor în principal epitelială.

Tratamentul standard pentru toate aceste tumori, atunci când sunt localizate, este reprezentat de histerectomia totală, deși, pentru sarcoamele stromale endometriale se practică salpingooforectomia bilaterală (dat fiind hormonosensibilitatea acestor tumori), iar limfadenectomia poate reprezenta o opțiune, datorită probabilității crescute de afectare ganglionară [IV,D]. În ceea ce privește leiomiosarcomul și sarcoamele nediferențiate anexectomia bilaterală, mai ales la femeile în premenopauză, precum și limfadenectomia nu și-au demonstrat eficiență în lipsa invaziei macroscopice. Radioterapia nu a influențat supraviețuirea totală sau supraviețuirea liberă de boală în studiile randomizate, deși unele studii retrospective au sugerat o posibilă diminuare a recidivelor locale. Astfel, radioterapia adjuvantă poate reprezenta o opțiune numai în cazuri selecționate, ca decizie luată împreună cu pacientul [III,C]. Tratamentul sistemic al bolii metastatice se bazează pe sensibilitatea hormonală a acestora [V,D]. De aceea în general sunt utilizate progestativele, împreună cu un analog Gn-RH și inhibitori de aromatază. Sunt contraindicate tamoxifenul și tratamentul hormonal de substituție cu estrogeni. Tratamentul chirurgical al metastazelor pulmonare reprezintă o opțiune, ținând cont de evoluția naturală a bolii. Tratamentul sistemic al leiomiosarcomului, sarcomului endometrial nediferențiat și al sarcomului heterolog pur este asemănător celui al sarcomelor de țesuturi moi de tip adult.

Fibromatoza agresivă de tip desmoid

Tratamentul standard pentru boala primară este excizia largă, atunci când aceasta poate fi efectuată fără pierderi funcționale semnificative. În acele cazuri în care se poate realiza numai o excizie marginală, radioterapia postoperatorie este o opțiune, după o consultare cu pacientul, ținând cont de posibila apariție a sarcoamelor cu grad înalt radioinduse, în condiții de boală nemetastatică. Simpla supraveghere poate reprezenta o opțiune în anumite cazuri, ținând cont de evoluția naturală a bolii.

În cazul în care intervenția chirurgicală ar putea provoca lezări funcționale semnificative opțiunile terapeutice sunt reprezentate de excizie largă, alături de radioterapie, observație, perfuzia izolată a unui membru -ILP (în cazul în care boala este limitată la un membru) sau tratament sistemic [V,D].

Aceleași considerente se aplică și în cazul recidivelor. În cazul bolii irezecabile radioterapia, ILP și terapia sistemică pot fi luate în considerație, alături de supraveghere [V,D]. Terapia sistemică include: tratament hormonal (Tamoxifen, Toremifene, analogi de Gn-RH); antiinflamatorii nesteroidiene; chimioterapia cu doze mici, precum methotrexat + vinblastin sau methotrexat + vinorelbine; interferon în doze mici; imatinib; chimioterapia cu doze complete (scheme active în sarcoame). Este recomandabilă utilizarea tratamentelor mai puțin toxice înaintea celor cu toxicitate mai ridicată, într-un tratament în trepte.

NOTE

Nivelurile de evidență [I-V] și Gradul de recomandare [A-D] așa cum sunt utilizate de American Society of Clinical Oncology sunt trecute în paranteze pătrate. Afirmările fără gradări sunt considerate standarde de practică clinică de către experți și de Facultatea ESMO.

Aceste recomandări clinice le completează pe cele din 2008 în urma unui eveniment comun organizat de ESMO în Lugano în octombrie 2007. Update-ul din 2009 și evenimentul precedent au implicat aceeași echipă din Comunitatea Europeană a grupurilor de cercetare a sarcomului și din unele centre de cercetare din afara Europei. Acest text reflectă un consens între aceștia, deși fiecare poate să nu îl considere în deplin acord cu propriile opinii.

Lista de consens

Paolo G. Casali, Milano, Italy (coordinating author); Jean-Yves Blay, Lyon, France (autor coordinator).

Massimo Aglietta, Torino, Italy; Thor Alvegard, Lund, Sweden; Larry Baker, Ann Arbor, USA; Robert Benjamin, Houston, USA; Martin Blackstein, Toronto, Canada; Sylvie Bonvalot, Paris, France; Ioannis Boukovinas, Thessaloniki, Greece; Binh Bui, Bordeaux, France; Angela Buonadonna, Aviano, Italy; Paola Collini, Milano, Italy; Alessandro Comandone, Torino, Italy; Enrique de Alava, Salamanca, Spain; Maria Debiec-Rychter, Leuven, Belgium; Angelo Paolo Dei Tos, Treviso, Italy; George D. Demetri, Boston, USA; Palma Dileo, Milano, Italy; Mikael Eriksson, Lund, Sweden; Andrea Ferrari, Milano, Italy; Stefano Ferrari, Bologna, Italy; Sergio Frustaci, Aviano, Italy; Xavier Garcia-Del-Muro, Barcelona, Spain; Robert Grimer, Birmingham, UK; Alessandro Gronchi, Milano, Italy; Federica Grosso, Milano, Italy; Pancras Hogendoorn, Leiden, the Netherlands; Peter Hohenberger, Mannheim, Germany; Rolf Issels, Munich, Germany; Svetlana Jezdic, Lugano, Switzerland; Heikki Joensuu, Helsinki, Finland; Lorenz Jost, Bruderholz, Switzerland; Ian Judson, London, UK; Michael Leahy, London, UK; Serge Leyvraz, Lausanne, Switzerland; Axel Le Cesne, Paris, France; Robert Maki, New York, USA; Javier Martin, Mallorca, Spain; Joan Maurel, Barcelona, Spain; Pierre Meeus, Lyon, France; Michael Montemurro, Lausanne, Switzerland; Patrizia Olmi, Milano, Italy; Shreyas Patel, Houston, USA; Piero Picci, Bologna, Italy; Andres Poveda, Valencia, Spain; Peter Reichardt, Berlin, Germany; Martin H. Robinson, Sheffield, UK; Piotr Rutkowski, Warsaw, Poland; Marcus Schlemmer, München, Germany; Patrick Schoffski, Leuven, Belgium; Stefan Sleijfer, Rotterdam, the Netherlands; Kirsten Sundby Hall, Oslo, Norway; Elena Tamborini, Milano, Italy; Jonathan Trent, Houston, USA; Frits Van Coevorden, Amsterdam, the Netherlands; Martine Van Glabbeke, Brussels, Belgium; Allan Van Oosterom, Leuven, Belgium; Jaap Verweij, Rotterdam, the Netherlands; Eva Wardelmann, Bonn, Germany; John Zalcborg, Melbourne, Australia.

BIBLIOGRAFIE

1. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* (1993) 11:1276–1285. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

2. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* (2009) 27:31–37. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
3. Eggermont AMM. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* (2003) 12:469–483. [\[CrossRef\]\[Medline\]](#)
4. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* (1999) 86:2034–2037. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
5. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* (2004) 22:1480–1490. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
6. Gronchi A, Lo Vullo S, Fiore M, et al. Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients. *J Clin Oncol* (2009) 27:24–30. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
7. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* (2007) 8:595–602. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
8. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* (2002) 20:2824–2831. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
9. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* (2008) 109:329–334. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
10. Issels RD, Lindner LH, Wust P, et al. Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomised prospective trial (EORTC-ESHO Intergroup trial) ASCO Ann Meet Proc Part I. *J Clin Oncol* (2007) 25(Suppl 18). 10009.
11. Janinis J, Patriki M, Vini L, et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* (2003) 14:181–190. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
12. Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, Verma S. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* (2005) 97:624–637. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
13. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* (1995) 13:1600–1608. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
14. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* (2007) 25:2755–2763. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

15. Pastorino U, McCormack PM, Ginsberg RJ. A new staging proposal for pulmonary metastases. The results of analysis of 5206 cases of resected pulmonary metastases. Chest Surg Clin N Am (1998) 8:197–202. [\[Medline\]](#)
16. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol (2008) 26:5269–5274. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
17. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer (2008) 113:573–581. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)
18. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: metaanalysis of individual data. Lancet (1997) 350:1647–1654. [\[CrossRef\]\[ISI\]\[Medline\]](#)

OSTEOSARCOMUL

Recomandări clinice ESMO pentru diagnostic tratament și urmărire

S. Bielack¹, D. Carrle² & L. Jost³
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

^{1,2} Cooperative Osteosarcoma Study Group, Klinikum Stuttgart, Olgahospital, Pediatrics 5 (Oncology, Hematology, Immunology), Stuttgart, Germany;

³Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland

Annals of Oncology 19 (Supplement 2): ii94–ii96, 2008
doi:10.1093/annonc/mdn102

Incidența

Osteosarcomul este cel mai frecvent cancer osos (incidența 2-3/ 1000 000/ an) . Incidența este mai ridicată la adolescenți (8-11 / 1000 000 / an între 15-19 ani) , unde reprezintă > 10% din toate cancerurile solide. Raportul femeii / bărbați este aproximativ 1.4 . De obicei ia naștere din metafaza oaselor lungi , cel mai frecvent în jurul genunchiului. Implicarea scheletului axial sau a oaselor cranio-faciale este observată în primul rând la adulți. În jur de 30% apare după 40 ani, iradierea sau boala Paget în antecedente sunt asociate cu un risc mai mare de a dezvolta această boală.

Diagnostic

Semnele și simptomele tipice sunt : pusee dureroase mai ales în repaus și în timpul nopții, urmate de inflamație (umflătură) locală , limitarea mișcărilor articulației și imagini tipice pe radiografie. Diagnosticul definitiv necesită examenul histologic al tumorii , care poate fi obținut cu ajutorul trocartului Jamshidi sau prin biopsie deschisă. Pacienții la care se suspicionează acest diagnostic ar trebui îndrumați către centre specializate în tratamentul sarcoamelor osoase înainte de biopsie, din cauza că o tehnică necorespunzătoare de efectuare a biopsiei poate compromite irevocabil șansele de a salva membrul respectiv sau chiar curabilitatea.

Prin definiție , populația de celule maligne trebuie să producă osteoid pentru a putea fi clasificată ca osteosarcom.

Osteosarcoamele convenționale (tipice) , cu grad înalt de malignitate , reprezintă 80-90% din toate osteosarcoamele. Cele mai frecvente subtipuri sunt: osteoblastic, condroblastic și fibroblastic. Subtipuri mai rare sunt întâlnite în sindroame neoplazice genetice. Se recomandă confirmarea diagnosticului de către un patolog cu experiență în tumori osoase.

Stadializare și evaluarea riscului

Tumora primară trebuie evaluată prin radiografiile în două planuri, care sunt necesare în special pentru a putea descrie modificările osoase. Stadializării locale i se adaugă imagistica sectională, de elecție fiind rezonanța magnetică, ambele investigații necesitând să fie efectuate înainte de efectuarea biopsiei. Rezonanța magnetică este considerată cea mai utilă investigație pentru evaluarea extensiei intramedulare și de țesuturi moi, precum și raportul cu vasele și nervii. Aceasta trebuie să includă osul implicat în întregime, articulațiile vecine, astfel încât să nu se piardă din vedere posibile alte leziuni (tumora intramedulară fără contact direct cu leziunea primară).

Stadializarea sistemică trebuie să se focalizeze, în primul rând pe plămâni și schelet, unde apar majoritatea metastazelor și trebuie să includă radiografiile de torace, un CT de torace (preferabil de rezoluție înaltă / spirala) și o scintigrafia osoasă, completat de o radiografie și o rezonanță magnetică a zonei afectate. Investigațiile imagistice trebuie repetate înainte de chirurgia tumorii primare sau a metastazelor cunoscute.

În timp de mulți ani, sistemul de stadializare al Societății Tumorilor Musculoscheletice, care facea distincția între două grade de malignitate (scăzut și înalt) și extensie intra/extra compartimentală, a fost unul dintre cele mai folosite sisteme de stadializare. Acesta este motivul pentru care majoritatea osteosarcomelor sunt stadializate ca fiind IIB. Cea de a VI-a ediție a UICC-TNM reprezintă un progres al acestui sistem.

Nu există teste specifice de laborator pentru osteosarcom. Nivele ridicate ale fosfatazei alcaline (ALKP) și lactat dehidrogenazei (LDH) sunt corelate cu prognostic mai prost.

O mare varietate de teste de laborator sunt necesare înainte de începerea tratamentului interdisciplinar. Acestea au ca scop evaluarea funcțiilor organelor și a stării generale a pacientului. Testele recomandate includ hemoleucograma completă, grupul sanguin, probe de coagulare, electroliți inclusiv magneziu și fosfați, teste renale și hepatice, inclusiv teste de hepatite virale sau HIV. Deoarece tratamentul chimioterapic pentru osteosarcom poate duce la disfuncții cardiace și auditive, bilanțul inițial trebuie să cuprindă o ecocardiogramă sau o ventriculografie cu radionuclizi și o audiogramă. Prelevarea de spermă este recomandată pentru pacienții de vârstă reproductivă.

Factori de prognostic negativ sunt: localizarea tumorii la nivelul extremității proximale sau axială, volum tumoral mare, valori ridicate ale fosfatazei alcaline sau a LDH-ului, metastaze la distanță din momentul diagnosticului tumorii, răspuns slab la chimioterapia preoperatorie.

Planul de tratament

Tumori localizate

Pacienții cu osteosarcoame ar trebui tratați în centre specializate capabile să ofere acces la întregul spectru de îngrijiri. În aceste centre tratamentul este efectuat într-un cadru prospectiv, de multe ori în trialuri multi-instituționale.

Tratamentul curativ pentru osteosarcomul de grad înalt constă în chirurgie și chimioterapie. În comparație cu chirurgia ca unic tratament, tratamentul multimodal al osteosarcomului de grad înalt crește probabilitatea supraviețuirii fără boală (disease-free survival) de la 10-20% la > 60%.

Scopul chirurgiei este de a extirpa tumora și de a păstra, în același timp, cât mai mult posibil din funcționalitatea osului. Majoritatea pacienților ar trebui considerați candidați pentru păstrarea membrului interesat de tumora. Marginile de rezecție, cel puțin largi, după definiția lui Enneking, implică rezecția completă a tumorii cât și o zonă de țesut normal în jurul tumorii, deoarece limitele reduse sunt asociate cu un risc crescut de recidivă locală. Radioterapia are un rol limitat în osteosarcoamele extremităților și ar trebui să fie folosită doar în cazul tumorilor inoperabile sau a localizărilor axiale, unde chirurgia radicală s-ar putea să nu fie fezabilă uneori.

În prezent, doxorubicin-ul, cisplatin-ul, doze mari de metotrexat cu leucovorin și ifosfamida sunt considerați cei mai activi agenți, dar combinația ideală rămâne a fi definită. Regimurile efective de

chimioterapie implică chimioterapicele mai sus menționate , de obicei pe o perioadă de 6-12 luni. Folosirea factorilor de creștere pentru a putea administra doze maxime de chimioterapie nu pare să crească supraviețuirea. Toxicitatea potențială a dozelor mari de metotrexat necesită aderență la recomandări specifice a respectivelor protocoale. Majoritatea protocoalelor includ o perioadă de chimioterapie preoperatorie, deși nu s-a dovedit că ar crește supraviețuirea mai mult decât în cazul chimioterapiei postoperatorii exclusive. Cu toate acestea, răspunsul histologic la chimioterapia preoperatorie oferă informații prognostice importante. Trialurile prospective curente evaluează dacă schimbarea chimioterapiei postoperatorii la pacienții care nu răspund bine la chimioterapie modifică supraviețuirea . Până în prezent beneficiul unei asemenea abordări rămâne să fie demonstrat.

Principiile tratamentului multimodal au fost generate de copii , adolescenți și adulți tineri cu osteosarcom de grad înalt, dar și de adulți cu vârste până la 60 ani sau de variante rare de osteosarcom de grad înalt ca osteosarcoamele extraosoase. Osteosarcoamele de grad scăzut centrale sau periostale sunt variante cu potențial malign mai scăzut ce pot fi tratate doar chirurgical. Rolul exact al chimioterapiei nu a fost definit pentru sarcoamele periostale sau cranio-faciale, dar în funcție de experiența clinică , se efectuează în cazul osteosarcoamelor craniofaciale agresive.

Boala metastatică și recurențele

Tratamentul curativ în cazul osteosarcomului metastatic este similar sau chiar identic cu cel pentru boala localizată, la care se adaugă obligatoriu rezecția tuturor metastazelor, de obicei prin toracotomie exploratorie incluzând palparea ulmonului. Aproximativ 30% din pacienții cu boala metastatică în momentul diagnosticului și >40% din cei ce au obținut o remisie chirurgicală completă devin supraviețuitori de lungă durată.

Tratamentul pentru boala recurentă este în primul rând chirurgical. Prognosticul este slab, cu o supraviețuire de lungă durată post recurență <20%. Trebuie încercată rezecția tuturor metastazelor , pentru că altfel boala este invariabil fatală, în timp ce mai mult de o treime din pacienții cu remisie chirurgicală secundară supraviețuiesc >5 ani. Chiar și pacienții cu recidive multiple pot fi vindecați atata timp cât recidivele sunt operabile, toracotomiile repetate fiind justificate.

În general, CT-ul tinde să subestimeze numărul metastazelor pulmonare și chiar să nu detecteze invazia controlaterală în cazul pacienților cu aparente metastaze pulmonare unilaterale. Explorarea bilaterală prin toracotomie deschisă, incluzând palparea ambilor plămâni, este de elecție.

Rolul chimioterapie de linia a doua pentru osteosarcom recurent este mult mai puțin bine definită decât chirurgia și deci, nu există un regim standard acceptat. În cele mai mari două serii raportate, chimioterapia de linia a doua pare a fi corelată cu o prelungire a supraviețuirii limitată în cazul pacienților cu boală metastatică recurentă inoperabilă, în timp ce o corelație pozitivă pare a fi în cazul bolii recurente operabile, însă doar în unul din cele două serii.

Radioterapia, în cazul localizărilor inoperabile, poate fi indicată cu scop paliativ și poate fi asociată cu o prelungire limitată a supraviețuirii.

Evaluarea răspunsului

Cea mai bună metodă radiologică folosită pentru stadializarea locală ar trebui repetată după chimioterapia paliativă sau neoadjuvantă și după terapia locală definitivă. Rezonanța magnetică poate oferi cea mai exactă evaluare a răspunsului la tratament. În cazul chimioterapiei adjuvante răspunsul histologic ar trebui evaluat în piesa de rezecție. Gradul de necroză oferă informații prognostice.

Urmarirea (follow-up)

Nu exista studii randomizate in ceea ce priveste frecventa si complexitatea investigatiilor in cazul pacientilor ce nu au fost inclusi intr-un protocol. Intervalele de urmarire recomandate in trialurile multinationale curente sunt intre 6 saptamani si 3 luni in primii 1-2 ani de la diagnostic , la 2-4 luni in urmatorii 3-4 ani , la 6 luni in anii 5-10 si la 6-12 luni dupa 10 ani. Fiecare vizita trebuie sa includa o examinare fizica si o radiografie de torace. Radiografia tumorii primare trebuie efectuata la fiecare 4 luni in primii 4 ani . Metastaze pot apare si la mai mult de 10 ani de la diagnostic , motiv pentru care nu exista un termen limita al supravegherii bolii.

Tratamentul multimodal al osteosarcomului poate fi asociat cu alterari permanente ale functiilor cardiace, renale , auditive si reproductive, probleme ortopedice si alte efecte terdive inclusiv neoplasme secundare , astfel incat investigatii adecvate trebuie incluse in protocolul de urmarire al acestor bolnavi.

Bibliografie

1. Stiller CA, Craft AW, Corazziari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760–766.
2. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med* 1999; 341: 342–352.
3. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press 2002.
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153: 106–120.
5. Sobin LH, Wittekind C. UICC TNM Classification of malignant tumors, 6th Edition. New York: Wiley 2002.
6. Bielack SS, Machatschek JN, Flege S, Juergens H. Delaying surgery with chemotherapy for osteosarcoma of the extremities. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1243–1256.
7. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT et al. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2699–2705.
8. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M et al. Neoadjuvant chemotherapy with highdose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8845–8852.
9. Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 112–128.
10. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1574–1580.
11. Bielack SS, Kempf-Bielack B et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776–790.
12. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003; 39: 157–163.
13. Carrle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop* 2006; 30: 445–451.

14. Kager L, Zoubek A, Potechger U et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J Clin Oncol 2003; 21: 2011–2018.
15. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. J Clin Oncol 2003; 21: 710–715.
16. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Juergens H et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). J Clin Oncol 2005; 23: 559–568.
17. Picci P, Vanel D, Briccoli A et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. Ann Oncol 2001; 12: 1601–1604.
18. Meyers PA, Heller G, Healey J et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. J Clin Oncol 1992; 10: 5–15.

Sarcomul Ewing :

Recomandarile Clinice ESMO pentru diagnostic, tratament si urmarire

M. Paulussen¹, S. Bielack², H. Jurgens³ & L. Jost⁴

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Pediatric Oncology/Hematology, University Children's Hospital Basel (UKBB), Basel, Switzerland;

²Department of Pediatric Oncology and Hematology,

Olgahospital, Stuttgart, Germany; ³Department of Pediatric Hematology and Oncology, University Children's Hospital Munster, Munster, Germany; ⁴Department of

Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Germany

Annals of Oncology 19 (Supplement 2): ii97–ii98, 2008

doi:10.1093/annonc/mdn103

Incidența

Tumorile Ewing sunt, ca frecvența, pe locul al doilea în rândul cancerelor osoase la copii și adolescenți, dar poate apărea și la adulți. Vârsta medie la diagnostic este de 15 ani cu o predilecție masculină de 1.5/1. Sarcomul Ewing (ES) / tumorile periferice neuroectodermale (PNET) sunt diagnosticate la caucazienii cu o incidență de 3 la un milion dar sunt foarte rare în populația africană sau asiatică.

Diagnostic

Primul simptom este de obicei durerea – de multe ori atribuită eronat unei traume. Radiografiile în două planuri, completate de computer tomograf (CT) și/sau rezonanța magnetică (MRI) indică o tumoră malignă. Pacienții cu suspiciune de tumoră osoasă ar trebui trimiși în centre cu experiență în sarcoame osoase înainte de efectuarea biopsiei. Diagnosticul de certitudine este dat de biopsie, care furnizează material suficient atât pentru histologia convențională cât și pentru biologia moleculară (material proaspăt, nefixat). Sarcomul Ewing / PNET este reprezentat de celule albastre, rotunjite, PAS- și CD99(MIC2) pozitive. Se recomandă confirmarea diagnosticului de către un medic anatomopatolog cu experiență în tumorile osoase. Toate tumorile Ewing/PNET sunt tumori de grad înalt. În timp ce gradul de diferențiere neurologică era folosit pentru a diferenția tumorile Ewing clasice de PNET, noile studii de biologie moleculară au arătat că toate ES (Ewing Sarcoma) /PNET au suferit rearanjarea aceleiași gene ce implică gena EWS pe

cromozomul 22. In majoritatea cazurilor , o translocatie reciproca t(11;22)(q24;q12) a fost gasita, dar t(21;22)(q22;12) precum si altele pot fi ,de asemeni, gasite.

Stadializarea și evaluarea riscului

Inainte de biopsie, descrierea extensiei locale a tumorii necesita radiografia si CT/IRM a intregului os implicat, inclusiv articulatiile adiacente si tesuturile moi. Pentru planificarea terapiei locale ,trebuie specificate : invazia exacta a osului, maduvei osoase si a tesuturilor moi inclusiv raporturile cu structurile critice cum ar fi nervii sau vasele. Un computer tomograf (CT) de torace este necesar pentru a putea exclude metastazele pulmonare sau pleurale. Evaluarea metastazelor osoase si a maduvei osoase trebuie sa includa o scintigrama osoasa cu Tc99 si o examinare microscopica a aspiratelor de maduva osoasa si a biopsiilor osoase prelevate la distanta de tumora primara. Tomograful cu emisie de pozitroni (PET-CT) pentru metastazele osoase si tehnicile PCR pentru investigarea metastazelor maduvei osoase sunt metode sensibile ,in prezent, in curs de evaluare. Datorita faptului ca stadializarea initiala exacta are impact asupra tratamentului si a supravietuirii, se recomanda prelevarea de biopsii din toate zonele ce ridica suspiciuni .

Aproximativ 20% din pacienti au ES/PNET la nivelul oaselor pelvine, 50% la nivelul extremitatilor. ES/PNET pot aparea la nivelul oricarui os si (foarte rar) la nivelul tesuturilor moi. 20-25% din pacienti sunt diagnosticati cu boala metastatica (10% plaman, 10% os, 5% combinatii sau altele) Rata de supravietuire doar cu tratament chirurgical sau radioterapie este <10%. In trialurile multimodale prezente, ce includ si chimioterapie, supravietuirea este de 60-70% in cazul tumorilor localizate si de 20-30% pentru boala metastatica. Metastazele osoase confera un prognostic mai prost decat cele pulmonare/pleurale (<20% versus 20-40% supravietuire la 5 ani) . Alti factori de prognostic cunoscuti sunt: dimensiunea /volumul tumorii, valorile LDH, localizare axiala sau varsta >15 ani. Sub tratament, un raspuns histologic slab la chimioterapia preoperatorie si chirurgia incompleta sau lipsa acesteia sunt factori de prognostic negativ.

Planul de tratament

Tumorile Ewing/PNET sunt tumori rare astfel incat standardul acceptat este tratarea acestora in centre specializate in cadrul unor trialuri clinice.

Boala localizată

Abordarea multimodala in cadrul unor trialuri clinice , ce consta in combinarea chimioterapiei cu chirurgia si/sau radioterapia , a crescut rata de supravietuire la 5 ani de la <10% la >60%. In toate trialurile prezente dupa biopsie urmeaza chimioterapie (3-6 cicluri) , urmata de terapie locala si alte 6-10 cicluri de chimioterapie, de obicei la intervale de 3 saptamani. Durata tratamentului este deci intre 8 si 12 luni. Agentii considerati cei mai activi sunt: doxorubicin, ciclofosfamida, ifosfamida, vincristin , dactinomycin si etoposide. Virtual, toate protocoalele active se bazeaza pe o combinatie de 4-6 chimioterapice din aceste substante. Protocoalele ce s-au dovedit a fi cele mai eficace includ cel putin un agent alchilant (ifosfamida sau ciclofosfamida) si doxorubicin. Introducerea Ifosfamidei si a Etoposidului in schemele de tratament a crescut semnificativ supravietuirea pacientilor in trialurile randomizate.

In ciuda controverselor, chirurgia radicala, atunci cand este fezabila, reprezinta cea mai buna modalitate de control local. Radioterapia ar trebui efectuat daca chirurgia radicala nu este posibila si ar trebui discutata in cazul pacientilor cu raspuns histologic mai slab (>10% celule viabile).Intr-un studiu de dimensiuni mari s-a observat ca chirurgia incompleta urmata de radioterapie nu a fost superioara radioterapiei simple.

Radioterapia consta in doze de 40-45 Gy pentru reziduu microscopic si 50-60% in cazul bolii macroscopice.

Boala metastatică si recurenta

In afara trialurilor clinice specifice, pacientii cu boala metastatica ar trebui sa efectueze acelasi tip de terapie ca cei cu boala localizata, la care se adauga tratamentul local adecvat al metastazelor, de obicei radioterapia. Mai multe studii nerandomizate au estimat valoarea unui tratament mai intensiv, cu doze mai mari de chimioterapie, urmate de transplant de celule stem autologe, dar trialuri randomizate nu au demonstrat pana acum nici un beneficiu. Folosirea lor poate fi justificata in cazul unor pacienti selectati cu metastaze pulmonare izolate sau pe baze individuale. In cazul pacientilor cu metastaze pulmonare, rezectia metastazelor reziduale dupa chimioterapie si iradierea pulmonara totala pot conferi o crestere a supravietuirii. Pacientii cu metastaze osoase sau metastaze ale maduvei osoase, precum si cei cu boala recurenta au un prognostic slab, cu o rata de supravietuire la 5 ani <20%.

Singurul factor de prognostic identificat in recurente pare a fi timpul pana la recadere : pacientii a caror boala recidiveaza dupa mai mult de 2 ani din momentul diagnosticului initial au un prognostic mai bun. Regimurile chimioterapice in cazul recidivelor nu sunt standardizate si se bazeaza de obicei pe agenti alchilanti (ciclofosfamida, ifosfamida) in combinatie cu inhibitori de topoizomeraza (etoposide, topotecan). Doxorubicinul nu mai este fezabil datorita dozelor cumulative anterioare.

Evaluarea raspunsului

Cea mai buna metoda radiologica folosita in stadializarea locala ar trebui sa fie repetata dupa chimioterapia adjuvanta sau paliativa si dupa terapia locala definitiva. IRM confera cea mai buna evaluare a raspunsului. In cazul chimioterapiei adjuvante, raspunsul histologic trebuie evaluat in piesa de rezectie. Proportia de celule viabile confera informatii prognostice si poate ghida planul terapeutic inclusiv radioterapia in cazul bolii localizate.

Urmarirea (follow-up)

Majoritatea recidivelor apar in primii trei ani de urmarire; recidivele tardive au fost observate foarte rar chiar si dupa 15 ani sau mai mult.. In afara de detectarea recidivelor, sechele de termen lung ale tratamentului sunt principala problema in urmarirea pacientilor. Functia renala alterata poate fi observata in urmarirea timpurie, in timp ce disfunctiile cardiace sau pulmonare pot deveni aparente mai tarziu. Neoplasme secundare pot apare in zonele iradiate. Leucemie secundara , in particular leucemie mieloida acuta, poate fi observata foarte rar la 2-5 ani dupa tratament , independent de iradire anterioara. Intervalele de urmarire sunt la 2-3 luni in primii trei ani, la 6 luni pana la 5 ani si cel putin o data pe an dupa aceea.

Correspondenta cu : ESMO Guidelines Working Group, ESMO Head Office, Via L. Taddei 4, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland

Aprobat de ESMO Guidelines Working Group: August 2002, last update January 2008. Aceasta publicatie urmeaza versiunii anterioare publicate—Ann Oncol 2007; 18 (Suppl 2): ii79–ii80.

Conflict de interese: autorii nu au raportat nici un conflict de interese.

^a 2008 European Society for Medical Oncology

Bibliografie

1. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: Analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. J Clin Oncol 2000; 18: 4–11.
2. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology

- Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457—a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 152–159.
3. Pinkerton CR, Bataillard A, Guillo S et al. Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1338–1344.
 4. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3108–3114.
 5. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a longterm follow-up of the first intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1664–1674.
 6. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1514–1524.
 7. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348: 694–701.
 8. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 168–177.
 9. Bacci G, Forni C, Longhi A et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40: 73–83.
 10. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW. Ewing's tumors with primary lung metastases. Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Study patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3044–3052.
 11. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990; 66: 887–893.
 12. EURO-E.W.I.N.G. 99 treatment manual. <http://euro-ewing.klinikum.uni-muenster.de/> (last accessed 2007-03-14).

GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE INDUSE DE CHIMIOTERAPIE: RECOMANDĂRILE CLINICE ESMO PENTRU PROFILAXIE

J. Herrstedt¹ & F. Roila²
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Oncology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; ²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv156–iv158, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp160

Alte cauze ale grețurilor și vărsăturilor vor fi luate în considerare

Radioterapia, radiosensitivi, infecții, tulburări metabolice, tulburări electrolitice, constapata, obstrucția gastrointestinală, cașexia, metastazele (creier, ficat, oase), paraneoplaziile, alte medicații emetogene (ex. opioizi, antibiotice, antifungice, amifostina) și psihologice.

Antiemetice

Antagoniștii de serotonină, corticosteroizii și aprepitanții se administrează odată pe zi. Pentru emeza întârziată, corticosteroizii se administrează de 2 ori pe zi. Antagoniștii dopaminei se administrează de 3 – 4 ori pe zi. De rutină, se recomandă dozele orale (I, A). Palonosetronul este disponibil numai sub formă intravenoasă. Substanțele din aceeași clasă sunt comparabile ca eficacitate.

Administrarea antiemeticelelor

Antiemeticele se administrează profilactic cu 30 – 60 minute înainte de începutul chimioterapiei. Dacă un pacient are greață și vărsături, tratamentul se administrează intravenos. Recomandările se adresează pacienților chimio-naivi. Agenții orali sunt cei cu cel mai scăzut risc emetic. Un singur antiemetic este adesea suficient pentru profilaxie. Agenții orali induc rar greață și vărsături întârziate. Nu se recomandă profilaxie de rutină după ziua 1.

Definiții

Greața și vărsăturile acute: în primele 24 de ore după chimioterapie

Greața și vărsăturile întârziate: la mai mult de 24 de ore după chimioterapie

Greața și vărsăturile anticipatorii: zile pînă la ore înainte de chimioterapie

Potențialul emetogenic al chimioterapiei (dacă nu se folosesc antiemetice profilactic)

Înalt (risc emetogen de 90% sau mai mult)

Agenți intravenoși

Cispaltin

Mecloretamina

Streptozotocina

Carmustin

Ciclofosfamida > 1500 mg/mp

Dacarbazina

Agenți orali

Hexametilmelamină

Procarbazina

Moderat (risc emetogen între 30 – 90%)

Agenți intravenoși

Oxaliplatin

Cytarabină > 1 g/mp

Carboplatin

Ifosfamida

Ciclofosfamida < 1500 mg/mp

Doxorubicina

Epirubicina

Daunorubicina

Idarubicina

Irinotecan

Agenți orali

Ciclofosfamida

Etoposid

Temozolomid

Vinorelbina

Imatinib

Scăzut (risc emetogen între 10 – 30%)

Agenți intravenoși

Topotecan

Gemcitabina

Doxorubicina lipozomală

Mitoxantrona

Docetaxel

Paclitaxel

Etoposid

Teniposid

Pemetrexed

Metotrexat

Nitomicina

Fluorouracil

Cytarabina < 100 mg/mp

Bortezomib

Cetuximab
Trastuzumab
Agenți orali
Capecitabina
Fludarabina

Minimal (risc emetogen < 10%)

Agenți intravenoși
Bleomicina
Busulfan (nu pentru terapia high-dose)
2-clorodeoxiadenozina
Fludarabina
Vincristina
Vinblastina
Vinorelbina
Bevacizumab
Agenți orali
Clorambucil
Hidroxiureea
L-fenilalanin mustard
6-tioguanina
Metotrexat
Gefitinib
Erlotinib

Medicamente antiemetice

Doza orală (mg)

Antagoniști serotonină

(o dată pe zi)

Ondansetron ^a 16 – 24

Granisetron ^b 2

Tropisetron ^c 5

Dolasetron ^d 100

Palonosetron 0,25 mg i.v. (nu există formulă orală disponibilă)

Antagoniști dopamină

(3 – 4 ori pe zi)	
Metoclopramid	20 – 30
Proclorperazin	10 – 20
Domperidon ^e	20
Metopimazin ^f	15 – 30

Corticosteroizi

(o dată pe zi)	
Dexametazona ^g	20
Prednisolon	100 – 150
Metilprednisolon ^h	100

Antagoniști neurochinine (aprepitant – o dată pe zi) ⁱ	125 mg în ziua 1, urmat de 80 mg în zilele 2 și 3 după chimioterapie
--	---

Altele

(1 – 4 ori pe zi)	
Lorazepam	1 – 2

^a doza i.v. de ondansetron este de 8 mg

^b doza i.v. de granisetron este de 1 mg

^c doza i.v. de tropisetron este de 5 mg

^d doza i.v. de dolasetron este de 100 mg

^e nu se folosește i.v.

^f administrare i.v. doar ca infuzie continuă

^g doza este doar pentru dexametazona i.v. pentru emeza indusă de cisplatin se folosește o doză unică de 20 mg i.v., iar pentru chimioterapia pe bază de ciclofosamidă/ antraciline o doză unică de 8 mg i.v. este recomandată în ziua 1 înainte de chimioterapie. Corticosteroizii de 2 ori pe zi pentru emeza întârziată.

^h doar pentru uz i.v.

ⁱ aprepitantul este metabolizat via CYP3A4 și poate influența diverse medicamente. Când corticosteroizii sunt combinați cu aprepitant, doza de corticosteroizi oral/i.v. trebuie redusă cu 50% – 75%.

Notă

Nivelurile de evidență (I – V) și gradele de recomandare (A – D), așa cum sunt folosite de ASCO sunt date în paranteze. Cele care sunt fără paranteze sunt considerate ca practică clinică standard de către autorii experți și de către ESMO.

Greață și vărsături acute

Potențial emetogen	Antiemetice
Înalt	Antagonist serotonină + corticosteroid + aprepitant (I, A)
Antracicline + ciclofosfamida	Antagonist serotonină + corticosteroid + aprepitant (II, A)
Moderat ^a altele decât antracicline și ciclofosfamide	Antagonist serotonină + corticosteroid (I, A)
Scăzut	Un singur agent, de ex. corticosteroid (III, IV, D)
Minimal	Fără profilaxie de rutină (V, D)

Greață și vărsături întârziate

Potențial emetogen	Antiemetice
Înalt	Corticosteroid + aprepitant (II, A)
Antracicline + ciclofosfamida	Corticosteroid sau aprepitant (II, A)
Moderat altele decât antracicline și ciclofosfamide	Corticosteroid (I, A) sau antagonist serotonină (II, B)
Scăzut	Fără profilaxie de rutină
Minimal	Fără profilaxie de rutină

Recomandări pentru probleme specifice

Chimioterapie de mai multe ori pe zi	Ca la greața și vărsăturile acute în zilele de chimioterapie Ca la greața și vărsăturile acute întârziate la 1 – 2 zile după chimioterapie Aprepitant și palonosetron nu au fost investigate (II, A)
Greață și vărsături refractare	Se adaugă antagonist dopamină la antagonist serotonină și corticosteroizi (V, D)

Greută și vărsături anticipatorii

Lorazepam sau medicamente similare

Terapii comportamentale (V, D)

Chimioterapia high-dose

Corticosteroizi, antagoniști de serotonină și dopamină în doze mari i.v. (III, C)

UTILIZAREA ERITROPOETINELOR LA PACIENȚII CU CANCER

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv159–iv161, 2009

doi:10.1093/annonc/mdp161

D. Scrijvers¹ & F. Roila²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Medical Oncology, Ziekenhuis Antwerpen Middelheim, Antwerp, Belgium;

²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Definiția anemiei

Anemia în cancer este definită ca o scădere a hemoglobinei (Hb) sub limita inferioară acceptată, datorită bolii sau a terapiei aplicate.

Anemia ușoară se definește la valori ale Hb ≥ 10 g/dL și $\leq 11,9$ g/dL, anemia moderată se definește la valori ale Hb ≥ 8 g/dL și $\leq 9,9$ g/dL, iar anemia severă este definită la valori ale Hb sub 8 g/dL.

Anemia la pacienții cu tumori nonmieloide

Anemia canceroasă este prezentă la 40% pacienți cu cancer. Anemia este ușoară în 30% cazuri, medie în 9% și severă în 1% din pacienți. Rata globală de apariție a anemiei la pacienții cu cancer este de 54%. (39% ușoară, moderată 14% și ușoară 1%). Cea mai mare incidență se întâlnește în cancerul bronhopulmonar (71%) și cancerul ginecologic (65%). Incidența crește cu numărul de cicluri de chimioterapie efectuate.

Cauzele anemiei în cancer pot fi legate de pacient (hemoglobinopatii, talasemia, diminuarea statusului nutricional); datorită bolii (infiltrarea măduvei osoase, sângerări, hipersplenism, anemia din bolile cronice) sau anemia poate fi datorită tratamentului bolii (radioterapia extensivă, toxicitate a măduvei osoase, toxicitate renală secundară chimioterapiei; hemoliză indusă de medicamente).

Tratamentul anemiei este în acord cu criteriile de toxicitate ale National Cancer Institute ("Common Toxicity Criteria of Adverse Events -CTCAE v3) (Hb grad 0: în limite normale, gradul 1: sub limita normală până la 10g/dl: grad2: de la 8 la <10g/dl: grad 3: 6,5 până la < 8g/dl: grad 4: <6,5 g/dl.

La pacienții cu anemia este necesară o anamneză AM cu accentul pus pe expunerea la medicamente: se vor vedea lamele de sânge periferic, num. Eritrocitelor și dacă este necesar un examen al măduvei osoase; se va evalua fierul, foliații și vitamina B12; se va verifica existența sângerărilor oculte și insuficienței renale. Testul Coombs se va face la pacienții cu leucemia limfatică cronică, limfoamele nonHodgkin și la pacienții cu istoric de boală autoimună; concentrația eritropoetinei endogene (EPO) poate fi factor de predicție în anemia pacienților cu mielodisplazie. Toate cauzele de anemia trebuie luate în considerație și dacă este posibil trebuie să fie corectate înainte de a utiliza agenții de stimulare ai eritropoiezei (ASE) [A].

Anemia are un impact negativ asupra calității vieții. (QoL) și este un factor important al fatigabilității din cancer.

Anemia reprezintă de asemenea un factor prognostic important pentru supraviețuirea globală în multe tipuri de cancer[1].

Indicațiile pentru utilizarea ASE

Pacienții anemici cu malignități nonmieloide. Indicațiile ASE sunt reprezentate de anemia simptomatică indusă de chimioterapie la adulți cu malignități nonmieloide. Scopul este de a preveni transfuziile și complicațiile lor posibile (creșterea concentrației fierului, transmiterea de infecții, supresia imună) și posibila îmbunătățire a calității vieții (Health related quality of life : HRQoL) prin creșterea Hb.

- La pacienții în curs de chimioterapie și Hb ≤ 10 g/dl, tratamentul cu ASE pot fi luați în considerație pentru a crește Hb la 12 g/dl sau pentru a preveni continuarea declinului Hb [I, A].
- La pacienții în curs de chimioterapie și Hb 10-12 g/dl tratamentul cu ASE poate fi luat în considerație dacă apar simptome sau pentru a preveni continuarea declinului. Totuși aceasta este o indicație nestandardizată.
- Pacienții care un sunt în curs de chimioterapie, nu au indicație de tratament cu ASE deoarece ei pot avea un risc crescut de deces când ASE este administrată pentru a ajunge la o valoare a Hb de 12 g/dl [I, A].
- La pacienții tratați cu intenție curativă ASE poate fi utilizat cu precauție[D].

Tabel 1. Recomandările terapeutice în acord cu indicația [European Medicine Agency (EMA)]

	Epoetin α	Epoetin β	Darbepoetin
Tratament inițial	150 UI/kg sc. DTS 450 UI/kg OS	30000 sc. OS	2.25 Ig/kg s.c. OS 500 Ig (6.75 Ig/kg) s.c. LTS
Creșterea dozei	300 UI/kg sc. DTS	60000UI OS	Nu este recomandată
Reducerea dozei	Dacă rezultatul este realizat: 25 – 50% Dacă Hb >12g/dl: 25-50% Dacă creșterea >2g/dl/4 săpt.: 25-50%	Dacă rezultatul este realizat: 25 – 50% Dacă Hb >12g/dl: 25-50% Dacă creșterea >2g/dl/4 săpt.: 25-50%	Dacă rezultatul este realizat: 25 – 50% Dacă Hb >12g/dl: 25-50% Dacă creșterea >2g/dl/4 săpt.: 25-50%
Oprirea dozei	Dacă Hb >13g/dl	Dacă Hb >13g/dl	Dacă Hb >13g/dl

Sc.= subcutanat, DTS= de trei ori pe săptămâna, OS= o dată pe săptămâna, LTS= la trei săptămâni.

- Dacă Hb crește cu cel puțin 1 g/dl față de începutul tratamentului, în a patra săptămână doza poate rămâne aceeași sau poate fi scăzută cu 25- 50%.
- În caz de răspuns, tratamentul cu ASE trebuie întrerupt la 4 săptămâni de la întreruperea chimioterapiei.
- Dacă creșterea Hb este < 1g/dl peste valoarea de la care s-a început tratamentul după 8-9 săptămâni de tratament, răspunsul la ASE este improbabil și tratamentul trebuie discontinuat.
- Dacă Hb crește cu 2g>/dL la 4 săptămâni sau dacă Hb crește peste 12g/dl, doza trebuie redusă cu 25-50%.
- Dacă Hb are valori peste 12g/dl, terapia trebuie discontinuată până ce Hb coboară sub 12g/dl și apoi se reia cu o doză redusă cu 25% față de doza anterioară.

Tratamentul cu ASE la pacienții la care anemia a fost indusă de chimioterapie crește nivelul Hb cu o medie cu o valoare de 1,63g/dl [95% interval de confidență (IC): 1.46–1.80g/dl] (I).

HRQoL măsurată cu diferite instrumente de evaluare este îmbunătățită de ASE în unele studii[II], totuși nu este clar cum acest rezultat se transferă într-un câștig util.

Tratamentul cu ASE continuat peste 6-8 săptămâni în absența răspunsului definit ca o creștere a concentrației Hb la < 1.2 g/dl sau nediminuarea numărului de transfuzii necesare nu aduce beneficiu [I,A].

Concentrația Hb nu trebuie să treacă de 12g/dl.

Sindroamele mielodisplazice

La pacienții cu risc scăzut de sindrom mielodisplazic bazat pe procentul de blaști al măduvei osoase, numărul de citopenii și analiza citogenetică, ASE induce un răspuns bun al Hb [+/_factorul de stimulare al coloniilor de granulocite (G-CSF)] poate fi utilizat pentru a îmbunătăți anemia (indicație în afara standardului). În studii randomizate ASE a indus rezultate mai bune în creșterea Hb (27,3%) decât în grupul de control (6,7) (odds ratio: 5.2; 95% CI: 2.5–10.8) [II]. Pacienții cu un nivel crescut al mediei concentrației de eritropoietină (≥ 500 u/l) au o schimbare redusă a Hb [II] și o rată scăzută a răspunsului Hb (27,3%) față de grupul cu nivel scăzut al eritropoietinei serice la debutul tratamentului (34,9%)

Comparația între ASE

Nu există diferențe între diferiții ASE în ceea ce privește eficacitatea și siguranța administrării. [I]

Recomandările referitoare la fier

Fierul se determină înainte de începerea tratamentului și se monitorizează periodic, capacitatea totală de legare a fierului, saturația transferinei sau nivelul feritinei sunt necesare [B]. La pacienții anemici cu deficit de fier substituția intravenoasă de fier duce la o creștere mai mare a nivelului Hb comparativ cu administrarea orală a fierului sau dacă nu se administrează fier. [II,A].

Suplimentarea de fier pare de asemenea să reducă numărul pacienților care necesită transfuzii de masă eritrocitară. [I]

Rezultatul terapiei cancerului

Influența ASE asupra răspunsului tumoral și supraviețuirea globală la pacienții anemici cu cancer rămâne neclară. Mai multe studii clinice au demonstrat o scădere a supraviețuirii și un control locoregional slab sau o scădere a intervalului liber de boală dar design-ul acestor studii aveau ca scop creșterea Hb > 12 g/dl și includerea pacienților cu o Hb de bază > 10 g/dl [II].

Siguranță și tolerabilitate

ASE nu trebuie utilizați la pacienții care au hipersensibilitate la acești agenți sau la excipienți și de asemenea la cei cu hipertensiune arterială rău controlată. [B] Efectul lor asupra pacienților cu deficiențe ale funcției hepatice este necunoscut și trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu boli hepatice. [D]

Riscul relativ pentru evenimente trombotice este crescut cu 67% la cei tratați cu ASE comparativ cu placebo. (RR 1.67; 95%CI: 1.35–2.06) [I]. Utilizarea ASE trebuie reconsiderată la pacienții cu risc tromboembolic crescut cum sunt cei cu antecedente de tromboză, postchirurgical sau cei îndelung imobilizați, sau la pacienții cu mielom multiplu tratați cu talidomidă în combinație cu doxorubicină și corticosteroizi. Nu sunt date care să susțină tratamentul preventiv cu anticoagulante sau aspirină. Aplazia pură a globulelor roșii cauzată de anticorpii anti eritropoietină neutralizanți a fost observată împreună cu ASE la pacienții cu insuficiență renală cronică [V]. Totuși nu a fost raportată nici o aplazie pură a globulelor roșii în cancer [II, B].

Alte efecte secundare sunt rare reacții alergice incluzând dispnee, rash-ul cutanat, urticaria: artralgia: edemul periferic: durerea moderată și tranzitorie la locul injecției.

Considerații farmaco-economice

Utilizarea ASE crește mult costurile îngrijirilor medicale [I] costul pe "qualitz –adjusted life –year (QALY) care este estimată la 208000 Euro în timp ce se pare că nu există nici un beneficiu în supraviețuire.[II]

Notă

Nivelele de evidență I-V și gradele de recomandare A-D utilizate de Societatea Americană de Oncologie Clinică sunt date în paranteze drepte. Exprimările fără gradele amintite au fost considerate ca justificate pentru tratamentul standard de autori și de experții ESMO.

Bibliografie:

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968; 405: 1–40.
2. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616–1634.
3. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee et al. The European Cancer Anaemia Survey

- (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293–2306.
4. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A et al. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303–311.
 5. Wilson J, Yao GL, Raftery J et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1–202.
 6. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html(16 March 2008, date last accessed).
 7. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and longterm outcome. *Oncology* 2005; 69 (Suppl 2): 2–7.
 8. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12 (Suppl 1): 22–34.
 9. Caro JJ, Salas M, Ward A et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. *Cancer* 2002; 94: 2793–2796.
 10. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR>(17 March 2008, date last accessed).
 11. Smith RE, Aapro M, Ludwig H et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1040–1050.
 12. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J et al. Erythropoetin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003407.
 13. Ross SD, Allen IE, Probst CA et al. Efficacy and safety of erythropoiesisstimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Oncologist* 2007; 12: 1264–1273.
 14. Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301–1307.
 15. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced

anemia. J Clin Oncol 2008; 26: 1611–1618.

16. Bennett CL, Luminari S, Nissenson AR et al. Pure red cell aplasia and epoetin therapy. N Engl J Med 2004; 351: 1403–1408.

Factori de crestere hematopoetici: recomandarile ESMO

J. Crawford¹, C. Caserta² & F. Roila²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, USA; ²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv162–iv165, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp162

definiția neutropeniei febrile

Neutropenia febrilă (FN) este definită ca o creștere a temperaturii axilare >38,5°C pentru o durată >1 oră, în timp ce există un număr absolut de neutrofile (ANC) < 0,5 * 10⁹/l.

Incidența neutropeniei febrile, complicații și mortalitate:

În ciuda ratei crescute relative al numărului scăzut de neutrofile, în regimurile de chimioterapie cu doze standard pentru afecțiuni maligne, altele decât leucemiile acute, ratele de FN, alte complicații și ratele de mortalitate sunt relativ scăzute pentru cele mai multe scheme de chimioterapie standard (tabel 1).

Aceste rate nu justifică folosirea sistematică a factorilor de creștere hematopoetici (hGFs) ca factorul de stimulare al coloniilor granulocitare (G-CSF) sau forma sa peghilată (pegfilgrastim) în profilaxia neutropeniei induse de chimioterapie, mai puțin dacă riscul de FN depășește 20 % sau dacă sunt circumstanțe speciale ca cele descrise mai jos. Factorii de creștere ai coloniilor granulocitare trebuie evitați la pacienții care nu au crescut de FN sau de complicații neutropenice. Folosirea hGFs pentru tratamentul FN, de asemenea nu este recomandată, exceptând situațiile cu creșterea morbidității și a mortalității, incluzând septicemia, infecțiile tisulare și neutropenia prelungită. Acești agenți trebuie evitați la pacienții cu infecții fără legătură cu neutropenia, ca de exemplu pneumonia comunitară sau cea dobândită în spital (IA)

Indicațiile pentru profilaxia primară a FN prin hGFs

Tabelul 2 descrie indicațiile pentru profilaxia primară a NF cu hGFs, iar tabelul 3 exemplifică regimurile chimioterapice cu risc de NF de ~ 20%.

Situații speciale pentru utilizarea hGFs în terapia standard

Tabelul 4 prezintă situațiile speciale pentru utilizarea hGFs în terapia standard.

Doze, căi de administrare a G-CSF și pegfilgrastim

Utilizarea a 5 μg/kg/zi de G-CSF sc la 24-72 de ore după ultima zi de chimioterapie până când se obține o refacere stabilă/suficientă a ANC (obținerea ANC > 10x10⁹/l nu este necesară).

Pegfilgrastim injectat sc în doză unică, atât de 100 μg/kg (individualizat) sau în doza totală de 6 mg (abordarea generală) sunt considerate având aceeași eficacitate (IA).

Nota

Profilaxia primară cu G-CSF nu este indicată în timpul chimioradioterapiei toracice datorită creșterii ratei de supresie medulară asociată cu creșterea riscului de complicații și deces (IA).

Există de asemenea un risc de trombocitopenie severă amenințătoare când hGFs sunt administrați imediat înainte sau simultan cu chimioterapia.

Există un posibil risc de leucemie acută mieloidă (AML) sau sindrom mielodisplazic (MDS) la femeile ce primesc chimioterapie adjuvantă pentru cancerul mamar și hGFs.

Oricum, aceasta este găsită mai frecvent la doze mari de chimioterapie primite de pacientele ce primesc hGFs comparativ cu dozele standard. Urmărirea pe termen lung a chimioterapiei adjuvante "dose dense" în timp ce doza totală este aceeași nu a demonstrat nicio diferență în riscul leucemic. Dacă se confirmă un risc crescut în anumite situații, riscul absolut este scăzut (1,8% comparativ cu 0,7% la 48 de luni după diagnosticul de cancer) și, de aceea, beneficiile hGFs sunt mai mari decât riscurile.

Folosirea G-CSF și a pegfilgrastim în situații cu risc crescut

terapia leucemiei acute, a transplantului cu celule stem autolog și allogenice conduc la un risc crescut de FN și la complicații potențial letale.

Tabelul 1. Incidența neutropeniei febrile

Leucopenia gradul IV OMS	2-28%
Neutropenia febrilă	pană la 10-57%
Infecții gradul III sau IV OMS	pană la 16%
Deces prin FN	0-7%

Tabelul 2. Indicații pentru profilaxia primară a FN prin factori de creștere hematopoietici

Rezonabil doar dacă probabilitatea de FN de ~20% datorată chimioterapiei și/sau situațiilor speciale (Tabel 4) sau Reducerea dozelor poate fi în detrimentul rezultatelor (A)	Parametrii Afectate; refacerea ANC (I), febra (I), rata infecțiilor (I), folosirea antibioticelor iv (II), spitalizare (I) Controverse: mortalitatea prin infecții (I), mortalitatea precoce Nu este afectată: supraviețuirea (I)
---	--

Tabelul 3. Exemple de regimuri cu risc de FN de aproximativ 20%

Cancer vezică urinară	MVAC (metotrexat, vinblastina, doxorubicin, cisplatin) TC (paclitaxel, cisplatin)
Cancer mamar	TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) "Dose dense" AC → T (doxorubicin, ciclofosfamida, paclitaxel)
Cancer col uterin	TC (paclitaxel, cisplatin)
Cancer gastric	DCF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil)
Cancer cap și gât	Paclitaxel, ifosfamida, mesna, cisplatin
Limfom non Hodgkin	CHOP-14 ICE RICE DHAP (dexametazonă, cisplatin, cytarabina)
Cancer pulmonar non-small cell	DP (docetaxel, carboplatin)
Cancer ovarian	Topotecan

Sarcom	MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamida, etoposid) Doxorubicin, Ifosfamida
Cancer pulmonar small cell	CAE (ciclofosfamida, doxorubicina, etoposid) Topotecan
Cancer testicular	VIP (vinblastina, ifosfamida, cisplatin)

Incidența FN în situații cu risc crescut: de regula în timpul transplantului cu celule stem din sângele periferic autolog sau alogen și al transplantului medular, în timpul rejetului de greafă, în 35-48% din cazurile AML la diagnostic și în 13-30% din leucemiile acute limfoblastice (ALL) în timpul chimioterapiei de inducție.

Tabelul 4. Situații speciale pentru folosirea factorilor de creștere hematopoetici în terapia standard

Indicații	Situații speciale	Folosirea hGF
Profilaxia primară	Reducerea rezervelor medulare (ex, ANC < 1,5x10 ⁹ /l) datorita radioterapiei pe > 20% din maduva HIV	Da (III,C)
	Pacientii cu ≤ 65 ani tratati cu regimuri curative (CHOP sau regimuri mai intensive pentru pacientii cu limfom nonHodgkin agresiv)	Da (II,B) Da
	Infecții ulterioare în ciclurile de tratament următoare considerate amenințatoare de viață	Da
Profilaxia secundară	Reducerea dozei sub minim	Da
	Intarzierea chimioterapiei	Da
	Lipsa aderenței la protocol dacă este compromisă rata de vindecare și timpul de supraviețuire sau intervalul liber de boală.	Da
	-	Nu (II,D)
Terapia neutropeniei afebrila	General	Nu (C)
Terapia FN Terapia FN cu risc înalt	FN prelungită (>7zile), hipotensiune, septicemia, pneumonia sau infecțiile fungice	Da

Mortalitatea: 0-10% în transplantul autolog, foarte variabil în transplantul allogenetic, 80% în timpul rejetului de greafă, 20-26% în timpul primelor 2 luni în AML și 2-10% în timpul inducției din ALL.

Indicațiile factorilor de creștere ai coloniilor granulocitare în situațiile cu risc înalt:
Sunt descrise în tabelul 5:

Tabelul 5.

Indicații	Folosirea hGFs	Parametrii
Transplant medular autolog	Da	ANC (I), febra (I,C), infecții (I,C) antibiotice iv (I,C) Neafectate: mortalitatea prin infecții (I,A), supraviețuirea generală (I,A)
Transplant autolog cu celule stem din sângele periferic hGF	Controverse	ANC (I)

Transplant medular allogenice	Da	Nu sunt afectate consistent: febra, utilizarea antibioticelor iv Nu sunt afectate: mortalitatea prin infectii (I,A), supravietuirea generala (I,A) ANC (I,A) Alti parametrii inconstanti
Rejet de grefă AML	Da Nu (trialuri)	Mortalitate (III-IV, B) ANC (I,A) Nu sunt afectate: mortalitatea prin infectii (I,C), supravietuirea generală (I, C)
MDS	Nu	Mortalitatea poate fi crescuta (II,B), in ciuda absentei unei transformări cu risc inalt in AML
ALL	Controverse	ANC (I,A), Nu sunt afectate consistent: infectii severe, mortalitatea prin infectii, spitalizarea, supravietuirea. Cresterea ratelor de leucemie secundara a fost raportată la copii cu ALL tratati cu G-CSF +/- radioterapie (III, C)

G-CSF dupa transplantul autolog cu celule stem

Transplantul medular: inceperea hGF. Administrarea poate fi facuta in conditii sigure intre zilele 5-7 (I). Doza recomandata de G-CSF este de 5 µg/Kg/zilnic.

Transplant cu celule stem din sangele periferic: accelerarea scurta a refacerii ANC (I). Nu se traduce consistent intr-un beneficiu clinic relevant. La pacientii cu risc standard, in afara trialurilor, nu este recomandat.

G-CSF dupa transplantul allogenice

Rezonabil dupa transplantul medular. Beneficiu clinic restrictionat la refacerea ANC. Inceperea dupa 5-7 zile dupa transplant este suficienta (I,A).

Date insuficiente pentru transplantul allogenice cu celule stem din sangele periferic.

Tabelul 6. Doze letale ale radioterapiei corporeale totale (accidental sau intentionat)

Indicatii	Rezultate clinice	Folosirea CSFs
Doze de 3-10 Gy	Moarte probabila sau sigura prin insuficienta medulara	Da
Doze < 3 Gy	Supravietuire prin "nursing care" excelenta	Nu
Doze > 10 Gy	Moartea datorata afectarii altor ca tractul gastrointestinal.	Nu

Mobilizarea celulelor stem din sângele periferic

Celulele stem din sângele periferic autolog hGFs ± chimoterapia sunt eficiente. Doza recomandata de G-CSF este de 10 µg/kg zilnic timp de 7-10 zile inainte de afereza, cu sau fara chimioterapie. Celulele stem din sangele periferic mobilizate de hGF sunt superioare in terenii refacerii ANC fata de celulele stem medulare plus hGFs post-infuzie (I,A).

Celulele stem din sangele periferic allogenice

compatibilitatea donatorului, refacerea ANC nu crește rata de rejeț acut grefa contra gazda. Refacerea rapidă a ANC după celulele stem din sangele periferic este comparabilă cu celulele stem medulare. Doza recomandată de G-CSF este de 7-10 zile înainte de afereza, cu sau fără chimioterapie.

Comentarii speciale a CSFs ca tratament pentru leziunile post iradiere
Sunt arătate în tabelul 6

Notă

Nivelurile de evidență (I – V) și gradele de recomandare (A – D), așa cum sunt folosite de ASCO sunt date în paranteze. Cele care sunt fără paranteze sunt considerate ca practică clinică standard de către autorii experți și de către ESMO.#

BIBLIOGRAFIE

1. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1178–1184.
2. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HJ et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small cell lung cancer: a Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7974–7984.
3. ASCO Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2471–2508.
4. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187–3205.
5. Cheng AC, Stephens DP, Currie BJ. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to antibiotics in the treatment of pneumonia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004400.
6. Sung L, Nathan PC, Alibhai SMH et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infections. *Ann Intern Med* 2007; 147: 400–411.
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158–3167.
8. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 196–205.
9. Schmitz N, Ljungman P, Cordonnier C et al. Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 955–962.
10. Green MD, Koelbl H, Baselga J et al. International Pegfilgrastim 749 Study Group. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29–35.
11. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per

- cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727–731.
12. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003; 101: 3862–3867.
 13. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235–242.
 14. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med* 2004; 140: 1037–1051.
 15. Kouroukis CT, Chia S, Verma S et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008; 15: 9–23.
 16. Zielinski CC, Awada A, Cameron DA et al. The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 353–365.
 17. Liu MC, Demetri GD, Berry DA et al. Dose-escalation of filgrastim does not improve efficacy: clinical tolerability and long-term follow-up on CALGB study 9141 adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients using dose-intensified doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 223–230.

Ghid de tratament al durerii în oncologia medicală

L. Jost¹ & F. Roila²

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Oncology, Kantonsspital, Bruderholz, Switzerland; ²Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv170–iv173, 2009, doi:10.1093/annonc/mdp164

Incidență

Aproximativ 80% din pacienții cu cancer metastatic suferă de durere cauzată de infiltrația tumorală. Durerea influențează calitatea vieții pacienților oncologici și poate fi și un important indicator al progresiei bolii. Durerea poate fi acută sau cronică și trebuie abordată ca atare.

20% din durerea care apare în cancer poate fi atribuită tratamentului chirurgical, radioterapiei sau chimioterapiei.

Evaluare și management

Toți pacienții trebuie evaluați pentru durere la fiecare vizită. Intensitatea durerii este apreciată din datele anamnestice obținute de la pacienți și prin utilizare unei scale vizuale analoge (VAS), scală numerică de evaluare (NRS). Investigațiile care s-ar putea efectua trebuie să țină cont de statusul de performanță al pacientului și de scopul tratamentului. Durerea trebuie tratată din momentul când se face evaluarea diagnostică.

Mulți pacienți prezintă o ameliorare a durerii o dată cu începerea tratamentului antitumoral, tratamentul analgic sistemic sau unele intervenții noninvazive cum ar fi intervențiile psihologice sau de reabilitare.

Terapia analgezică este condusă după „treptele” descrise de OMS.

Tratamentul durerii ușoare (treapta I OMS)

Durerea ușoară nu necesită analgetice de tip morfonic. Se folosesc analgetice cum ar fi acetaminofenul-paracetamol sau antiinflamatorii nesteroidiene.

Inhibitorii selectivi de COX -2 se pot folosi pentru cei cu o patologie gastică preexistentă deși nu sunt foarte bine fixate efectele secundare și nici eficiența acestor medicamente.

Tratamentul durerii moderate (treapta II OMS)

Pentru durerea moderată se pot utiliza opioizii slabi dacă tratamentul cu analgetice nonopioide condus corect nu dă rezultate.

Dozele mici de morfină sau echivalente sunt o alternativă rezonabilă mai ales dacă se așteaptă ca durerea să fie progresivă.

Opioizii ușori pot fi combinați cu analgeticele nonopioide dar nu și cu opioidele majore.

Tratamentul durerii severe (treapta III OMS)

Pentru această treaptă a intensității durerii se preferă morfina. Se preferă preparatele de morfină orală. Dacă se administrează parenteral doza utilizată este o treime din doza orală. Hidromorfona și oxycodona în formă cu eliberare normală sau prelungită sunt alternative viabile la morfină. Metadona este și ea o alternativă la morfină dar datorită particularităților individuale de metabolism, timp de înjumătățire, este greu de manipulat.

Fentanilul administrat transdermal este rezervat pacienților care au un necesar de morfină stabil egal sau mai mare de 60 mg-zi.

Schema de administrare și titrarea

Doza de opioid trebuie titrată rapid pentru obținerea analgeziei. Toți pacienții trebuie să ia morfina după o schemă orară fixă cu furnizarea unei doze pentru o eventuală durere ‘breakthrough’ (exacerbare tranzitorie a durerii). Această doză este de obicei cel puțin 10% din doza necesară pentru o zi. Dacă sunt necesare mai mult de 4 doze de ‘breakthrough’ atunci este necesară administrarea de morfina cu eliberare prelungită.

Managementul efectelor secundare produse de opioizi

Mulți pacienți tratați cu morfina dezvoltă: constipație, greață și vărsături și toxicitate la nivelul SNC manifestată prin somnolență, tulburări cognitive, halucinații, contracții mioclonice. În unele cazuri reducerea dozei însoțește de ameliorarea acestor efecte secundare. Această scădere de doză poate fi realizată dacă se face o analgezie concomitentă prin blocaj neural sau radioterapie. O altă alternativă de tratament al acestor efecte secundare este folosirea continuă de laxative, antiemetice, tranchilizante majore pentru combaterea confuziei și psihostimulante pentru combaterea somnolenței.

O alternativă la acest tratament este rotarea către un alt opioid agonist sau utilizarea altei căi de administrare care va permite titrarea dozei analgetice fără să mai determine efectele secundare amintite.

Naloxanul este un opioid antagonist cu acțiune scurtă cu utilizare intravenoasă care poate să reducă simptomele induse de administrarea unei supradoze de morfină.

Radioterapia

Radioterapia are rol primordial în tratamentul durerii din metastazele osoase, compresiunile neurale tumorale, metastazele cerebrale. Radioterapia este esențială în tratamentul durerii radiculare.

Chirurgia

Chirurgia este importantă în tratamentul fracturilor sau iminențelor de fractură. Chirurgia este de asemenea cel mai important tratament în cazul durerii cauzate de obstrucția organelor cavitare.

Tratamentul durerii rezistente și al durerii neuropate

Unii pacienți care nu au o ameliorare a durerii prin tratament analgezic conservativ pot beneficia de intervenții neurochirurgicale sau anestezie invazivă. Ocazional pentru pacienții cu durere refractară sau stare terminală este de luat în considerare sedarea. Doze subanestezice de ketamină și antagoniști de NMDA pot fi încercate în durerea refractară.

Durerea neuropată cauzată fie de infiltrarea tumorală, sindroame paraneoplazice sau diverse tratamente anticanceroase care duc la polineuropatii răspunde prost la opioizi. Combinația cu unele co-analgetice poate fi utilă. Durerea persistentă și durerea neuropată pot produce perturbări psihologice care trebuie tratate corespunzător.

Co-analgeticele

Analgeticele opioide sau nonopioide pot fi combinate cu antidepressive, neuroleptice, antiepileptice în cazul durerii neuropate. Steroizii trebuie avuți în vedere în cazul unei dureri cauzate de o compresiune nervoasă. Nu sunt dovezi certe pentru utilizare bisfosfonaților în tratamentul durerii din metastazele osoase.

Literature

1. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. The Steering Committee of the EAPC Research Network. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239–255.
2. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002; 94: 832–839.
3. Fallon M, Hanks G, Cherny N. Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006; 332: 1022–1024.
4. Cherny NI. How to deal with difficult pain problems. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 2): ii79–87.
5. Wool MS, Mor V. A multidimensional model for understanding cancer pain. *Cancer Invest* 2005; 23: 727–734.
6. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005; 331: 825–829.
7. Cherny NI. The pharmacologic management of cancer pain. *Oncology* 2004; 18: 1499–1515discussion 1516, 1520–1, 1522, 1524.
8. Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, Mantyh PW. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5 Suppl): S32–S46.
9. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine. An evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542–2554.

10. Hanks GW, De Conno F, Ripamonti C et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: clinical recommendations. Expert Working group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Br J Cancer 2001; 84: 587–593.
11. Portenoy RK, Conn M. Cancer pain syndromes. In Bruera E, Portenoy RK (eds): Cancer pain: Assessment and Management. Cambridge: Cambridge University Press 2003; 89–110.
12. Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. Support Care Cancer 2007; 15: 441–444.
13. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. Anesthesiology 2006; 104: 570–587.
14. Cherny NI. Sedation for the care of patients with advanced cancer. Nat Clin Pract Oncol 2006; 3: 492–500.

Managementul mucozitei orale si gastrointestinale: recomandari clinice ESMO

D. E. Peterson¹, R.-J. Bensadoun² & F. Roila³

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Oral Health and Diagnostic Sciences, School of Dental Medicine, Head and Neck/Oral Oncology Program, Neag Comprehensive Cancer Center, Farmington, USA; ²Department of Radiation Oncology, Centre Antoine-Lacassagne, France; ³Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv174–iv177, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp165

Definiția mucozitei

Mucozita este definită ca o leziune inflamatorie a tractului oral sau/si gastrointestinal, cauzată de terapiile anticanceroase (high – dose). Mucozita tractului alimentar se referă la expresia agresiunii mucoasei de-a lungul mucoasei orale si gastrointestinale, de la gură pînă la anus.

Incidența mucozitei si complicațiile asociate

Incidența mucozitei orale la pacientii ce primesc radioterapie high – dose pentru cap si gât. Această incidență de gradul 3 sau 4, conform OMS, atinge 100%. Mucozita este unul dintre primii factori limitativi ai chimioradioterapiei pentru carcinomul avansat de cap si gât, conducând frecvent la support nutritional enteral si la folosirea morfinomimeticelor cu obiectivul de a mentine intensitatea dozei de-a lungul întregului regim de radioterapie.

Incidența mucozitei orale și gastrointestinale la pacienții cu transplant de celule stem hematopoetice (HSCT)

Această incidență de gradul 3 sau 4 (conform OMS) depinde de intensitatea regimului folosit și de folosirea profilactică a metotrexatului pentru prevenirea respingerii greftă – gazdă. Managementul mucozitei orale și gastrointestinale este unul din principalele provocări în perioada aplaziei, cu riscul septicemiei datorat ruperii barierei mucoasei și supresiei medulare.

Incidența mucozitei asociată cu seriile de chimioterapie (cu sau fără radioterapie) pentru limfoamele non – Hodgkin și cancerul mamar, pulmonar și colorectal

Riscul de a dezvolta mucozită orală și diaree de gradul 3 sau 4 este prezentat în tabelul 1

Tabel 1. Riscul de mucozită orală și diaree gradul 3–4 oral prin regimuri de chimioterapie

Regim	Nr. Studii	Nr. Pacienti	Risc de mucozită orală gradul 3-4 (%)	Risc de diaree
gradul 3-4 (%)				
NHL ALL	19	1444		6.55
1.23				
NHL-15: non-Hodgkin limfom regim 15	1		100	
3.00	0.50			
CHOP-14: cyclofosfamide + adriamicin + vincristine + prednison	9		623	
4.82	1.04			
CHOP-DI-14: cyclofosfamide + adriamicin + vincristine + prednison, doze intensificate	4		231	
7.85	2.36			
CHOEP-14: cyclofosfamide + adriamicin + vincristine + etoposide + prednisone	2		346	
10.40	0.29			
CEOP/IMVP-Dexa: cyclofosfamide + etoposide + vincristine + prednison/ ifosfamide + metotrexate- dexamethasone	3		144	
4.17	2.78			
Sân ALL	21		2766	
4.08	3.41			
A/T/C adriamicin, taxane, cyclofosfamide administrate secvential	4		594	
2.29	2.53			
AC/T adriamicin + cyclofosfamide, taxane administrate secvential	2		515	
2.80	1.07			
A/CT adriamicin, cyclofosfamide + taxane administrate secvential	1		19	
5.26	5.26			
A/T adriamicin, taxane administrate secvential	2		60	
4.17	9.17			
AT adriamicin + taxane	1		36	
8.33	1.39			
FAC (săptămânal): 5-FU + adriamicin + cyclofosfamide	1		30	
3.33	1.67			
AC (săptămânal): adriamicin + cyclofosfamide	1		22	
13.64	2.27			
Taxol (paclitaxel) (săptămânal)	2		87	
2.87	1.15			

TAC: docetaxel +adriamycin + cyclophosphamide	4.92	4.38	7	1403
Plămân ALL (fără XRT)	0.79	1.38	49	4750
Platinum + paclitaxel	0.49	1.59	16	2009
Platinum + paclitaxel (low dose)	1.02	1.02	1	49
Platinum + docetaxel	1.32	1.32	1	38
Platinum + paclitaxel + altele	1.47	2.80	7	451
Platinum + docetaxel + altele	0.60	0.60	1	83
Plămân ALL (fără XRT)	0.79	1.38	49	4750
Gemcitabine + platinum	1.08	1.08	18	1476
Gemcitabine + paclitaxel	1.84	3.69	2	109
Gemcitabine + vinorelbine	0.75	2.99	1	67
Vinorelbine + paclitaxel	0.29	0.29	1	175
Vinorelbine + platinum	0.25	0.25	1	203
Colon ALL	1.67	15.42	10	898
FOLFOX: 5-FU + leucovorin + oxaliplatin	1.35	10.06	5	482
FOLFIRI: 5-FU + leucovorin + irinotecan	4.43	10.13	2	79
IROX: irinotecan + oxaliplatin	1.48	24.33	3	337
Taxane este paclitaxel sau docetaxel. 5-FU, 5-fluorouracil.				

Pentru toate localizările tumorale, chimioterapia cu 5-fluorouracil (5-FU), capecitabină sau tegafur conduc la o rată înaltă (20-50 %) de mucozită a tractului alimentar. Modele de faza I a dozei de medicamente și a secvenței, recent raportate, pot fi benefice în viitor. Chimioterapia cu metotrexat și alți antimetaboliti duce la o mucozită a tractului alimentar de 20-60 % în concordanță cu doza de medicament administrată pe ciclu.

Progresele înregistrate în managementul pacienților cu cancer, incluzând terapiile cu molecule țintite vor redefine ratele de vindecare și reacțiile adverse în anii viitori. De aceea, impactul acestor agenți asupra riscului de mucozită și diaree trebuie încă să fie descris.

Ghiduri de management al mucozitei

Ghidurile mucozitei orale

Îngrijirea orală de bază și practica clinică bună

- dezvoltarea multidisciplinară și evaluarea protocoalelor de îngrijire orală, precum și educarea pacienților și a staff-ului în folosirea acestor protocoale sunt recomandate pentru reducerea severității mucozitei orale datorată chimioterapiei sau/si radioterapiei (III,B).

- dezvoltarea interdisciplinară a protocoalelor de îngrijire orală sistematică este sugerată. Ca parte a protocoalelor, folosirea unei periute de dinti moi este sugerată.
- analgesia cu morfină controlată de pacient este recomandată ca tratament de ales pentru durerea determinate de mucozita orală la pacientii sub HSCT (I, A). Evaluarea regulată a durerii orale folosind instrumente validate pentru autoraportare este esențială
- ca adăugare la recomandările bazate pe evidente și la sugestiile publicate de către ASOCIATIA MULTINATIONALĂ PENTRU SUPTORIVE CARE ÎN CANCER și de SOCIETATEA INTERNATIONALĂ DE ONCOLOGIE ORALĂ (MASCC/ISOO), este relevant să notăm că anesteziicele topice pot oferi o ameliorare de scurtă durată a durerii determinate de mucozita orală pe o bază empirică.

Radioterapia: preventia

- folosirea blocurilor de radioterapie de linie medie și a radioterapiei tridimensionale este recomandată pentru a reduce agresiunea mucoasei (II,B)
- benzidamina este recomandată pentru prevenirea mucozitei induse de radioterapie la pacientii cu cancer al capului și gâtului ce primesc radioterapie în doze moderate (I,A)
- clorhexidina nu este recomandată pentru prevenirea mucozitei orale la pacientii cu tumori solide ale capului și gâtului care fac radioterapie (II, B)
- sucralfat nu este recomandat pentru prevenirea mucozitei orale induse de radioterapie (II,A)
- pastilele antimicrobiene nu sunt recomandate pentru prevenirea mucozitei orale induse de radioterapie (II, B)

Chimioterapie cu doze standard: preventie

- 30 minute de crioterapie orală sunt recomandate pentru prevenirea mucozitei orale la pacientii ce primesc chimioterapie în bolus cu 5-FU (II, A)
- 20-30 minute de crioterapie orală scad mucozita la pacientii tratați în bolus cu doze de edatrexat (IV, B)
- acyclovir și analogii săi nu sunt recomandați pentru a preveni mucozita determinată de chimioterapie cu doze standard (II, B)
- pe lângă ghidurile publicate de către MASCC/ISOO în martie 2007, un studiu recent sugerează că factorul 1 de creștere al cheratinocitelor poate fi folositor în doză de 40 μg/Kg pe zi imp de 3 zile pentru prevenirea mucozitei orale la pacientii ce primesc în bolus 5-FU + leucovorin (II, B)

Chimioterapie cu doze standard: tratament

- clorhexidina nu este recomandată pentru a trata mucozita orală (II, A)

Chimioterapie high – dose cu sau fără iradiere corporeală totală + HSCT: preventia

- palifermin este recomandat în doză de 60 μg/Kg pe zi timp de 3 zile înainte de începerea tratamentului sit imp de 3 zile după transplant pentru prevenirea mucozitei orale la pacientii cu boli hematologice maligne ce primesc chimioterapie high – dose și iradiere corporeală totală cu transplant de celule stem autologe (I, A)
- crioterapia previne mucozita orală la pacientii ce primesc doze mari de melfalan (II, A)
- pentoxifilin nu este recomandat pentru prevenirea mucozitei la pacientii sub HSCT (II, B)
- apa de gură cu factorul stimulator al coloniilor de granulocite – macrofage (GM – CSF) nu previne mucozita orală la pacientii sub HSCT (II, C)
- terapia cu laser cu nivel scăzut (LLLT) reduce incidenta mucozitei orale și durerea asociată la pacientii ce primesc chimioterapie high – dose sau chimioterapie înainte de HSCT dacă centrul de tratament are tehnologia și pregătirea necesară (II, B). LLLT poate fi folositor în managementul mucozitei determinate de radioterapia high – dose pentru cap și gât

Ghidurile mucozitei gastrointestinale

Îngrijirea de bază a colonului și practica clinică bună

- îngrijirea de bază a colonului include menținerea unei hidratari adecvate. Se ia în considerare și intoleranța tranzitorie la lactoză și prezenta bacteriilor patogene

Radioterapia: preventie

- folosirea a 500 mg de sulfasalazină oral, de 2 ori pe zi, reduce incidenta și severitatea enteropatiei induse de radioterapia externă la nivelul pelvisului (II, B)

- amifosfina în doză de cel puțin 340 mg/mp previne proctita radică la cei ce primesc doze standard de radioterapie pentru cancerul rectal (III, B)
- sucralfatul oral nu este recomandat pentru a reduce efectele adverse datorate radioterapiei. Nu previne diareea acută la pacienții cu tumori maligne pelvine ce fac radioterapie externă, și, comparativ cu placebo, se asociază cu mai multe efecte adverse gastrointestinale, incluzând sângerarea rectală (I, A)
- acidul 5-aminosalicilic și compuşii săi mesalazina și olsalazina nu sunt recomandați pentru a preveni mucozita gastrointestinală (I, A)

Radioterapia: tratament

- supozitoarele cu sucralfat sunt de ajutor în proctita indusă de radioterapie la pacienții cu sângerări rectale (III, B)

Chimioterapie cu doze standard și high – dose: prevenție

- atât ranitidine, cât și omeprazolul sunt recomandate pentru prevenirea durerii epigastrice datorate tratamentului cu ciclofosamidă, metotrexat și 5-FU sau chimioterapiei cu 5-FU cu sau fără acid folinic (II, A)
- glutamina sistemică nu este recomandată pentru prevenirea mucozitei gastrointestinale (II, C)

Chimioterapie cu doze standard și high – dose: tratament

- octreotid este recomandat în doză de cel puțin 100 µg s.c. de 2 ori pe zi, în timp ce loperamid nu are efect în diareea indusă de chimioterapie cu doze standard sau high-dose asociate cu HSCT (II, A)

Chimioterapie și radioterapie combinate: prevenție

- amifostina reduce esofagita indusă de chimioterapie și radioterapie concomitente la pacienții cu cancer pulmonar non-small-cell (III, C)

Sursa materialului

Acest rezumat este bazat pe studiul Grupului de Studiu al Mucozitei al MASCC/ISOO

Notă

Nivelurile de evidență (I – V) și gradele de recomandare (A – D), așa cum sunt folosite de ASCO sunt date în paranteze. Cele care sunt fără paranteze sunt considerate ca practică clinică standard de către autorii experți și de către ESMO.

Bibliografie

1. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100 (9 Suppl): 2026–2046.
2. Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD et al. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer* 2006; 14: 499–504.
3. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: Novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5 (9 Suppl 4): 3–11.
4. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–831.
5. Sonis ST, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100 (9 Suppl): 1995–2025.
6. Thyss A, Milano G, Rene´ e N et al. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16: 64–66.
7. Schneider M, Etienne MC, Milano G et al. Phase II trial of cisplatin, fluorouracil, and pure folinic acid for locally advanced head and neck cancer: a pharmacokinetic and clinical survey. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1656–1662.

8. Passardi A, Maltoni R, Milandri C et al. Phase I study of paclitaxel and uracil plus tegafur combination in patients with pretreated metastatic breast cancer: DRUG sequencing based on clinical modelling studies. *Oncol* 2007; 72: 118–124.
9. Rask C, Albertioni F, Bentzen SM et al. Clinical and pharmacokinetic risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia—a logistic regression analysis. *Acta Oncol* 1998; 37: 277–284.
10. Ruiz-Arguñelles GJ, Coconi-Linares LN, Garce´s-Eisele J et al. Methotrexate-induced mucositis in acute leukemia patients is not associated with the MTHFR 677T allele in Mexico. *Hematology* 2007; 12: 387–391.
11. Clark JW. Molecular targeted drugs and growth factor receptor inhibitors. In Chabner BA, Longo DL (eds): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin 2006; 641–665.
12. Keefe DM, Gibson RJ. Mucosal injury from targeted anti-cancer therapy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 483–490.
13. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD et al. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer* 2006; 14: 505–515.
14. Rosen LS, Abdi E, Davis ID et al. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5194–5200.

Managementul tromboemboliei la pacienții cu cancer

M. Mandala¹, A. Falanga² & F. Roila³

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Division of Medical Oncology, Ospedali Riuniti; ²Haemostasis and thrombosis Center, Division Immunohaematology and Transfusion Medicine, Ospedali Riuniti, Bergamo; ³Department of Medical Oncology, S. Maria Hospital, Terni, Italy

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv182–iv184, 2009
doi:10.1093/annonc/mdp165

Tromboembolismul venos (TEV) este una din cele mai importante cauze ale morbidității și mortalității în cancer. În concordanță cu studiile populaționale caz-control incidența cumulativă la 2 ani a TEV este de 0,8-8%. Pacienții cu cea mai mare incidență anuală a TEV sunt aceia cu boală avansată a creierului, plămânului, uterului, vezicii urinare, pancreasului, stomacului sau rinichiului. Pentru aceste tipuri histologice, rata de TEV este de 4-13 ori mai mare printre pacienții cu boală metastatică comparativ cu cei care au boală localizată.

Factori de risc

Riscul absolut depinde de tipul de tumoră, stadiul bolii, administrarea chimioterapiei și sau a hormonoterapiei, intervențiilor chirurgicale, prezența unui cateter venos central, vârstă, imobilizare și prezența anterioară a unui TEV. Numărul de trombocite prechimioterapie mai mare de $350 \times 10^9/l$, utilizarea de factori de stimulare a eritropoiezei, numărul de leucocite peste valoarea de 11×10^9 și indexul de masă corporală mai mare sau egal cu 35 kg/m^2 sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta TEV la pacienții cu cancer ambulatori. Rolul trombofiliei ereditare rămâne neclar. De aceea screening-ul pentru cel mai comun polimorfism nu este indicat.

Diagnosticul TEV în cancerul occult

Există un consens general asupra faptului că pacienții cu troboză idiopatică au un mare risc de cancer occult. O parte din tumorile maligne de însoțire se pot identifica prin examene de rutină la momentul producerii evenimentului trobotic. Actualmente în afara datelor care să demonstreze un avantaj în termeni de supraviețuire globală utilizând mijloace invazive de diagnostic și o supraveghere intensivă, pacienții trebuie să fie supuși doar examinare fizică, test de sângerare ocultă în fecale, radiografie toracică, examinare urologică pentru bărbați, și examinare ginecologică pentru femei. Examinări mai costisitoare cum ar fi tomografia computerizată, endoscopia digestivă sau markerii tumorali trebuie efectuate când există o suspiciune foarte mare asupra existenței unui cancer occult.

Prevenția TEV

Chirurgia: Prevenția pentru pacienții chirurgicali. La pacienții cu cancer care vor suferi intervenții chirurgicale majore, se va recomanda profilaxia cu heparină cu greutate moleculară mică, heparină nefracționată, sau fondaparinux. Metodele mecanice cum ar fi compresia pneumatică pot fi aplicate dar nu trebuie utilizate singure fără protecție în afara cazului când profilaxia farmacologică este contraindicată datorită sângerărilor active. [I, A].

Doza în perioperator. În pacienții cu cancer chirurgicali heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) (enoxaparina 4000 u cu activitate anti X o dată pe zi, heparină nefracționată (H) 5000 u de trei ori pe zi, fondaparinux 2,5mg o dată pe zi sunt recomandate [I, A].

Durata profilaxiei. Pentru pacienții care au suferit o laparoscopie, toracoscopie, sau toracotomie care a durat peste 30 minute se consideră administrarea de heparine cu greutate moleculară mică 10 zile.

Pacienții cu cancer care suferă o intervenție chirurgicală majoră abdominală sau pelvică trebuie să primescă din spital și la externare pentru o lună un astfel de tratament..

Tratamentul medical

Profilaxia pentru pacienții spitalizați Profilaxia cu HGMM sau H sau fondaparinux pentru pacienții cu cancer spitalizați care stau la pat datorită unor complicații acute, este recomandată.

Profilaxia pacienților ambulatory care fac chimioterapie pentru boală avansată. Profilaxia extinsă pentru acești pacienți nu este recomandată. Se poate lua în considerație profilaxia la pacienții cu mielom multiplu tratați cu talidomidă plus chimioterapie la care se administrează HGMM sau warfarină menținându-se un INR de 1,5.

Profilaxia la pacienții cu cancer care primesc chimioterapie adjuvantă sau hormonoterapie nu este recomandată [I, A].

Profilaxia în cazul utilizării cateterelor venoase centrale nu este recomandată. [I, A].

Tratamentul TEV

Tratamentul acut cu HGMM și H

Tratamentul standard inițial al unui episod acut de TEV în cancer și noncancer consistă în administrarea de HGMM subcutanaz în doză ajustată după greutatea corporală 200 U/kg o dată pe zi. (200 unități de anti -Xa pe kg/c o dată pe zi) (dalteparin) sau 100 U/Kg (100 unități anti-Xa/Kgc) de două ori pe zi (enoxaparin) sau H intravenous în perfuzie continuă. H se administrează mai întâi în bolus 5000 UI urmat de perfuzie continuă de 30000 UI în 24 ore încât să se ajungă la o activitate a tromboplastinei parțiale (PTT) de 1,5 -2,5 ori mai mare decât valoare de bază. La pacienții cu insuficiență renală severă (creatinine clareance mai mic de 25-30 ml) H iv sau HGMM cu activitate anti Xa monitorizată este de recomandat. [IA].

Tratamentul trombolitic acut

Tratamentul trombolitic trebuie luat în considerație pentru subgrupe specifice de pacienți cu sunt cei cu embolie pulmonară care se prezintă cu disfuncții ventriculare drepte și pentru pacienți cu tromboză masivă iliofemurală cu risc de gangrenă a piciorului la care decompresia rapidă și reluarea fluxului sunt de așteptat. Urokinaza, streptokinaza și activatorul de plasminogenul tisular sunt capabili să determine o liză rapidă a emboliilor pulmonare recente. IIA.

Tratamentul de lungă durată. În concordanță cu tratamentul standard tratamentul inițial expus mai sus se continuă cu anticoagulante orale cu antagoniști de vitamina K care se administrează 3-6 luni la o rată terapeutică a INR de 2-3. antagoniștii de vitamina K se administrează în 24 ore de la inițierea tratamentului cu heparine. O doză întragă de heparină se continuă 5 zile și se suspendă când se obține efectul anticoagulant optim prin antagoniștii de vitamina K. (INR mai mare ca 2 pentru cel puțin 2 zile).

Totuși anticoagularea produsă de anticoagulantele orale poate fi problematică în cancer. Interacțiunile medicamentoase, malnutriția și disfuncția hepatică, pot duce la fluctuații mari ale INR. Pacienții cu cancer au o rată mare a recurenței tromboemboliilor în timpul tratamentului anticoagulant oral și un mare risc hemoragic față de pacienții care nu au cancer.

Rezultatele trialurilor recente randomizate demonstrează că acești pacienți cu tratament îndelungat de 6 luni cu 75-80% (150U/kg o.d.) din doza inițială a heparinei cu greutate moleculară mică este sigură și mai eficientă decât tratamentul cu antagoniști de vitamina K. Schema de tratament recomandată este cea de anticoagulante pentru termen lung în cancer. [I, A].

Durata terapiei. Este recomandat să se continue terapia anticoagulantă atâta timp cât există evidențe clinice a bolii maligne active (boală cronică metastatică) [III, C].

Terapia anticoagulantă la pacienții cu recurențe ale TEV. Pacienții cu tratament anticoagulant adecvat care prezintă o recurență a TEV când INR este sub valoarea terapeutică pot fi retratați cu hGMM sau H până când antagoniștii de vitamina K ajung să realizeze un INR stabil între 2 și 3. Dacă recurența TEV apare când INR este în cadrul valorilor terapeutice există două opțiuni: fie se schimbă tratamentul anticoagulant cum ar fi H subcutanat menținându-se o valoare terapeutică a PTT (1,5- 2,5) sau HGMM ajustată după greutatea pacientului sau se crește INR la 3,5. Doza întreagă de HGMM (200U/kg o dată pe zi) poate fi aplicată la pacienții cu TEV recurentă în timp ce primesc o doză scăzută de HGMM pe o perioadă îndelungată. Alternativ pacienții pot fi trecuți pe antagoniști de vitamina K. IIB

Utilizarea filtrului venei cave. Utilizarea unui filtru al venei cave inferioare poate fi luată în vedere la pacienții cu tromboembolism pulmonar recurent în ciuda tratamentului anticoagulant corect sau datorită contraindicației tratamentului anticoagulant (sângerare acută, trombocitopenie prelungită). O dată contraindicația depășită, pacienții trebuie să primească tratament anticoagulant. [I, A].

Anticoagulantele și prognosticul pacienților cu cancer

Informațiile curente sunt prea limitate pentru a recomanda sau nu utilizarea anticoagulantelor pentru a influența prognosticul în cancer. [I, B].

Bibliografie

1. Chew HK, Wun T, Harvey D et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch Intern Med 2006; 166: 458–464.
2. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. Ann Oncol 2005; 16: 696–701.
3. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 15:

4902–4907.

Volume 20 | Supplement 4 | May 2009 doi:10.1093/annonc/mdp167 | iv183

4. Mandala M, Falanga A, Piccioli A et al. Venous thromboembolism and cancer: guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 194–204.

5. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–5505.

6. Lee A, Levine M, Baker RI et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–153.

7. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–1735.