

PROPOSTA di PROTOCOLLO

TITOLO:

**RADIOTERAPIA A SCOPO ANTIEMORRAGICO NEL TUMORE GASTRICO: STUDIO
RETROSPETTIVO.**

Versione del protocollo: 1.1 gennaio 2023

INDICE

- 1. INTRODUZIONE E RAZIONALE DELLO STUDIO**
- 2. DISEGNO DELLO STUDIO**
- 3. OBIETTIVO PRIMARIO**
- 4. OBIETTIVI SECONDARI**
- 5. MATERIALE E METODI**
- 6. BIBLIOGRAFIA**

1. INTRODUZIONE E RAZIONALE DELLO STUDIO

Il cancro gastrico rappresenta nel mondo la quinta neoplasia per incidenza e la seconda causa di morte cancro-relata. L'incidenza di tale patologia è particolarmente elevata in Asia e in Sud America. In Italia, il cancro gastrico rappresenta il 4% di tutti i tumori in entrambi i sessi; vengono diagnosticati 14.500 casi di cancro gastrico ogni anno [1]. Il trattamento standard è costituito dalla chirurgia associata a chemioterapia preoperatoria o postoperatoria nella malattia localmente avanzata, mentre la radioterapia ha un ruolo contraddittorio e limitato, in fase postoperatoria, a pazienti sottoposti a chirurgia inadeguata (tipo di linfettomia eseguita) o non radicale [2]. Nonostante il trattamento integrato, la prognosi dei pazienti affetti da neoplasia gastrica è infausta, inoltre spesso alla diagnosi le scadute condizioni generali e/o l'età avanzata del paziente rappresentano una controindicazione al trattamento chirurgico-chemioterapico. I pazienti con malattia localmente avanzata possono sviluppare sintomi locali quali sanguinamento, dolore, disfagia, vomito e malnutrizione. Il sanguinamento gastrico rappresenta il sintomo principale che oltre a peggiorare la qualità di vita, è una delle principali cause di decesso. Le possibili opzioni terapeutiche del sanguinamento gastrico includono chirurgia palliativa, trattamento endoscopico, embolizzazione e radioterapia [3-8]. Il trattamento dovrebbe essere valutato in base a condizioni generali del paziente, pro e contro delle possibili opzioni, ma al momento non vi sono studi clinici di confronto che possano definire quale sia la scelta terapeutica più efficace. La radioterapia ha comunque il vantaggio di essere l'unico trattamento non invasivo tra le possibili alternative terapeutiche e di essere ben tollerata, caratteristiche che la rendono fattibile anche in pazienti anziani e in scadute condizioni generali.

I dati relativi alla radioterapia palliativa derivano da pochi studi, prevalentemente retrospettivi, condotti nei paesi Asiatici con casistiche limitate e criticità correlate alla eterogeneità dei pazienti trattati, criteri di valutazione della risposta ottenuta e tipo di trattamento erogato (dose, frazionamento, tecnica e volumi utilizzati). [9, 10, 11, 12].

In generale tale trattamento, indipendentemente dalle condizioni generali del paziente, è in grado di controllare il sanguinamento neoplastico nel 55-95% [9] dei casi, senza tossicità rilevante [11, 13]. Tale beneficio sembrerebbe correlato alla trombosi e necrosi vascolare capillare conseguente al danno acuto attinico [3, 14]. Quantunque il regime terapeutico più utilizzato sia 30 Gy in 10 frazioni, attualmente non sono stati definiti dose e frazionamento ottimali, con dosi totali variabili tra 6-60Gy e una dose mediana di 30Gy, corrispondente a BED10 variabile tra 7.2-50.8Gy [10] e BED10 mediano di 37.5 Gy [10]. Pertanto, nella pratica clinica, il tipo di RT può essere definita non solo in base alla prognosi del paziente, ma anche considerando l'esperienza dello specialista (nella palliazione in generale) e la lista d'attesa del centro di riferimento. Alcuni studi riportano una

correlazione dose-risposta (BED10>30-39Gy) [15, 16, 17]; altri, invece, documentano efficacia con basse dosi di RT e regimi ipofrazionati (short-course) [10, 18]. Recentemente è stato pubblicato uno studio prospettico condotto in Giappone, che ha dimostrato un tasso di risposta alla RT rispettivamente del 56%, 78% e 90% a 2, 4 e 8 settimane dal termine del trattamento. Secondo tale esperienza, la dose erogata di RT non sembra rappresentare fattore predittivo della risposta al trattamento e non sembra influire sul tempo di “re-bleeding” [19].

I criteri di valutazione della risposta sono eterogenei, potendo includere uno o più tra i parametri seguenti rappresentati da: miglioramento o stabilità dei valori di Hb, riduzione del numero/frequenza di emotrasfusioni, miglioramento dei sintomi e dello stato nutrizionale del paziente. In generale la valutazione della risposta, trattandosi di palliazione e per le caratteristiche dei pazienti trattati, è stata effettuata a 1 mese dal termine della RT, non potendo escludere una opzione anticipata (a 2 settimane) o viceversa posticipata (a 8 settimane). Ulteriore criticità può essere rappresentata dal cosiddetto “re-bleeding” che può essere definito come la riduzione dei valori di Hb < 7 g/dl e/o la necessità di trasfusioni e/o la ricomparsa di sintomi. Secondo i dati di letteratura il “re-bleeding” si verificherebbe nel 5-60% dei casi e la sopravvivenza libera da “re-bleeding” sarebbe di 1.6-12 mesi [9].

La sopravvivenza dei pazienti è risultata essere compresa tra 3.31 mesi [20] e 4.8 mesi [11] dalla fine del trattamento.

In tale contesto clinico, l’obiettivo dello studio è valutare retrospettivamente il comportamento dei radioterapisti oncologi italiani nella gestione del paziente con neoplasia gastrica sanguinante; in particolare definendo il tasso di risposta e la tossicità del trattamento RT.

2. DISEGNO DELLO STUDIO

Trattasi di studio retrospettivo multicentrico avente lo scopo di valutare, nella pratica clinica, l’efficacia della radioterapia nel paziente con neoplasia gastrica sanguinante.

3. OBIETTIVO PRIMARIO

Valutare l’efficacia clinica del trattamento in termini di beneficio ottenuto sul sanguinamento.

4. OBIETTIVI SECONDARI

- Parametri tecnici di radioterapia: definizione volume, dose/frazionamento e tecniche utilizzate
- Tossicità acuta
- Tempo al “re-bleeding”

5. MATERIALE E METODI

Verranno riviste le cartelle cliniche dei pazienti affetti da neoplasia dello stomaco sanguinante trattati con radioterapia palliativa presso i Centri Italiani di radioterapia partecipanti allo studio retrospettivo nel periodo compreso tra 01 gennaio 2020 e 31 dicembre 2022.

CRITERI DI INCLUSIONE.

- diagnosi istologica
- neoplasia gastrica sanguinante sia in prima diagnosi che recidivante
- stadiazione effettuata con EGDS e TC
- età \geq 18 anni
- aspettativa di vita di almeno 1 mese
- radioterapia palliativa (3DC o IMRT)

CRITERI DI ESCLUSIONE.

- diagnosi strumentale
- chemioterapia concomitante
- trattamento endoscopico o embolizzazione eseguito in prossimità della RT

Sarà richiesta l'approvazione del CE del Centro promotore.

Criteri di valutazione della risposta.

Verrà definita risposta al trattamento una o più delle condizioni seguenti: a) scomparsa o miglioramento dei sintomi clinici associati al sanguinamento, ossia ematemesi e/o melena; b) stabilità o miglioramento dei livelli di Hb rispetto al valore basale pre-RT (che per definizione sarà l'uc di laboratorio pretrattamento); c) riduzione numero/frequenza emotrasfusioni o interruzione emotrasfusioni.

Sarà definito il "timing" di valutazione della risposta dalla fine del trattamento.

Verrà definito "re-bleeding" come una o più delle condizioni seguenti: a) ricomparsa di sintomi clinici di sanguinamento; b) riduzione dei livelli di Hb con necessità di emotrasfusioni.

La tossicità acuta del trattamento, nel periodo compreso tra l'inizio della RT e 1 mese dal termine dello stesso, sarà classificata secondo la scala CTCAE 5.0.

Analisi statistica.

La durata della risposta, espressa in giorni, verrà definita come il tempo intercorso tra l'inizio della radioterapia e la data di ripresa del sanguinamento. La sopravvivenza globale verrà definita come il

tempo intercorso tra l'inizio della radioterapia e la data di morte (o di perdita al follow-up). La sopravvivenza verrà calcolata con il metodo di Kaplan-Meier.

Fattori prognostici. Sarà analizzato il ruolo predittivo della dose di radioterapia e i frazionamenti utilizzati verranno riportati come dose in Gy BED rapporto alfa/beta¹⁰.

6. BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del Cancro in Italia, 2022, AIOM.
2. Linee Guida AIOM 2021-2022 *Neoplasie dello Stomaco e della Giunzione Gastro-Esofagea*.
3. Lee J, Lim DH, Park W et al. *Radiation Therapy for Gastric Cancer Bleeding*. Tumori J, 2009, 95, 726-730.
4. Pereira J, Phan T, *Management of bleeding in patients with advanced cancer*. Oncologist, 2004; 9(5):561-70.
5. Mariette C, Bruyère E, Messager M et al. *Palliative resection for advanced gastric and junctional adenocarcinoma: which patients will benefit from surgery?*. Annals of Surgical Oncology, 2013; 20(4):1240-9.
6. Izuishi K, Mori H, *Recent Strategies for Treating Stage IV Gastric Cancer: Roles of Palliative Gastrectomy, Chemotherapy and Radiotherapy*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2016; 25(1):87-94.
7. Valentini V, Cellini F, *Radiotherapy in gastric cancer: a systematic review of literature and new perspectives*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2007; 7(10):1379-93.
8. Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN, *Laser photocoagulation in the palliative treatment of upper digestive tract tumors*. Cancer, 1986; 57(2):396-9.
9. Kawabata H, Fujii T, Yamamoto T, Satake H et al. *Palliative Radiotherapy for Bleeding from Unresectable Gastric Cancer Using Three-Dimensional Conformal Technique*. Biomedicine, 2022 Jun 13;10(6):1394. Doi: 10.3390/biomedicines10061394.
10. Lee J, Byun HK et al. *Efficacy of Radiotherapy for Gastric Bleeding Associated with Advanced Gastric Cancer*. Radiation Oncology, 2021 Aug 23; 16(1):161. Doi: 10.1186/s13014-021-01884-5.
11. Yu J, Jung J, Park S et al. *Role of Palliative Radiotherapy in Bleeding Control in Patients with Unresectable Advanced Gastric Cancer*. BMC Cancer, 2021 Apr 15;21(1):413. Doi: 10.1186/s12885-021-08145-4.

12. Takeda K, Sakayauchi T, Kubozono M et al. *Palliative Radiotherapy for Gastric Cancer Bleeding: A Multi-institutional Retrospective Study*. BMC Palliative Care, 2022 Apr 12;21(1):52. Doi: 10.1186/s12904-022-00943-2.
13. Kawabata H, Uno K, Yamashita. *Experience of low-dose, Short-Course Palliative Radiotherapy for Bleeding from Unresectable Gastric Cancer*. J Palliat. Med., 2017, 20, 177-180.
14. Fajardo LF. *The Pathology of Ionizing Radiation as Defined by Morphologic Patterns*. Acta Oncol., 2005, 44, 13-22.
15. Lee YH, Lee JW, Jang HS, *Palliative External Beam Radiotherapy for the Treatment of Tumor Bleeding in inoperable advanced gastric cancer*. BMC Cancer, 2017; 17(1):541.
16. Tey J, Choo BA, Leong CN et al. *Clinical Outcome of Palliative Radiotherapy for Locally Advanced Symptomatic Gastric Cancer in the Modern Era*. Medicine, 2014;93(22):e118.
17. Kim MM, Rana V, Janjan NA et al, *Clinical Benefit of palliative Radiation Therapy in Advanced Gastric Cancer*, Acta Oncologica, 2008; 47(3):421-7.
18. Tey J, Soon YY, Kog WY, *Palliative Radiotherapy for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Oncotarget, 2017;8(15):25797-805.
19. Saito T, Kosugi T, Nakamura N et al. *Treatment Response After Palliative Radiotherapy for Bleeding Gastric Cancer: A Multicenter Prospective Observational Study (JROSG 17-3)*. Gastric Cancer, 2022 Mar;25(2):411-421. Doi: 10.1007/s10120-021-01254-w. Epub 2021 Sep 27.
20. Viani GA, Arruda CV, Hamamura AC et al. *Palliative Radiotherapy for Gastric Cancer: Is There a Dose Relationship Between Bleeding Response And Radiotherapy?*. Clinics, 2020;75:e1644. Doi: 10.6061/clinics/2020/e1644. Epub 2020 Sep 2.