

نقش شیمی درمانی قبل از گاسترکتومی و کمورادیوتراپی بعد از جراحی در طول عمر مبتلایان به آدنوکارسینومای پیشرفته موضعی معده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۳/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۶/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده با رشد موضعی منطقه‌ای حتی بدون متاستاز دوردست کمتر از یک سال برآورد می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده، با انتشار به ارگان‌های اطراف از جمله غدد لنفاوی، پرتونئوم و کبد، با استفاده از شیمی درمانی قبل از جراحی و کمورادیوتراپی پس از عمل جراحی طراحی گردید. **روش بررسی:** ۱۰۰ بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای معده در مرحله II، III یا IV بیماری ولی بدون متاستاز دوردست، شیمی درمانی شامل Cisplatin، Docetaxel و 5FU (TCF) و پس از جراحی شیمی درمانی شامل 5FU همزمان با رادیوتراپی دریافت کردند. **یافته‌ها:** ۵۷٪ بیماران در مرحله IV بیماری در طرح وارد شدند. ۸۳٪ بیماران شیمی درمانی Neoadjuvant دریافت کردند. تا به حال برای ۷۵ بیمار جراحی گاسترکتومی D₁ یا D₀ انجام شده و سه مورد پاسخ کامل پاتولوژیک به شیمی درمانی قبل از عمل داشتند. مرحله بیماری به طور مشخص پس از جراحی کاهش نشان داد، به طوری که از ۴۷ نفر بیمار مرحله IV بیماری تنها ۱۵ نفر در گزارش آسیب‌شناسی و جراحی در مرحله IV بیماری بودند. تا به حال ۴۴ بیمار کمورادیوتراپی کامل را دریافت کرده‌اند. با متوسط زمان پی‌گیری ۱۶ ماه، ۲/۳ بیماران هنوز زنده هستند و میانگین طول عمر بیماران ۲۵ ماه است. **نتیجه‌گیری:** با توجه به مرحله پیشرفته بیماری و امکان جراحی برای ۷۵٪ از بیماران و به دست آمدن طول عمر بیش از دو سال، به نظر می‌رسد استفاده از TCF به عنوان شیمی درمانی قبل از جراحی و ادامه درمان با کمورادیوتراپی روشی مناسب برای افزایش امکان جراحی کامل و بهبود طول عمر بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای پیشرفته ولی موضعی معده باشد.

کلمات کلیدی: آدنوکارسینومای معده، غیر متاستاتیک، شیمی درمانی، رادیوتراپی.

صنمبر صدیقی^{۱*}، محمدعلی محقق^۲
بیمان حداد^۳، رامش عمرانی پور^۲
علیرضا موسوی جراحی^۴
فریدون معماری^۲، جهانگیر رفت^۱
افشین عبدی‌راد^۵، رامین خطیب‌سمانی^۶
شهریار شهبازخان^۷، بیژن شهبازخان^۸
نرجس خلیلی^۴

۱- بخش مادیكال انکولوژی، انستیتو کانسر

۲- بخش جراحی، انستیتو کانسر، ۳- بخش

رادیوتراپی- انکولوژی، انستیتو کانسر، ۴- مرکز

تحقیقات سرطان، ۵- گروه پاتولوژی، انستیتو

کانسر، ۶- گروه جراحی، دانشگاه آزاد اسلامی،

۷- بخش رادیولوژی، انستیتو کانسر، ۸- بخش

گوارش، بیمارستان امام خمینی (ره)

دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، موسسه سرطان، مرکز تحقیقات سرطان، کدپستی: ۱۴۱۹۷-۳۳۱۴۱، تلفن: ۶۱۱۹۲۷۶۳
email: ssadighi@doctor.com

مقدمه

درمان قبل از جراحی (Neoadjuvant)، شروع درمان سیستمیک در زمانی است که بدن بیمار تحمل بیشتری برای پذیرش دارو دارد، از انتشار موضعی و دوردست بیماری جلوگیری شود، با کاهش مرحله بیماری شانس انجام جراحی موثر افزایش یابد، با بررسی پاسخ به درمان در نمونه جراحی، پیش‌بینی سیر بیماری و انتخاب درمان‌های بعد از عمل جراحی، امکان‌پذیر شود و بالاخره احتمال افزایش مدت زمان بدون عود (Relapse Free Survival (RFS) و طول عمر کلی (OS) Overall Survival فراهم گردد.^۱ درمان قبل از جراحی به بیماران توصیه می‌گردد که درگیری سرورز (T3) یا بافت‌های اطراف معده (T4) و یا درگیری غدد لنفاوی اطراف معده را دارند.^۲ کارآزمایی‌های بالینی متعدد در طی پنج سال گذشته در مورد استفاده از رژیم‌های شیمی-درمانی در درمان سرطان معده گزارش شده است و عمدتاً این نوع

سرطان معده (Gastric carcinoma) شایع‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در قرن بیستم بوده است و در حال حاضر هم در دومین رتبه پس از سرطان ریه قرار دارد.^۱ فقدان علائم اختصاصی و عوامل خطر تعریف شده، سبب مراجعه بیماران در مراحل پیشرفته بیماری و تاخیر در امر تشخیص و درمان می‌گردد. اگرچه تنها درمان قطعی سرطان معده جراحی کامل با کناره‌های میکروسکوپی پاک از تومور است، حتی پس از این نوع جراحی هم اغلب بیماران عود موضعی و دوردست بیماری را تجربه می‌کنند. در نتیجه تمام تلاش‌ها در حال حاضر در جهت درمان‌های سیستمیک و موضعی قبل و بعد از جراحی تومور متمرکز شده است. در واقع از مرحله II بیماری اگرچه جراحی ضروری است ولی برای درمان کامل کافی نیست. هدف از

SGPT اندازه‌گیری شد. دوز داروها در صورت بروز لکوپنی یا ترومبوسیتوپنی شدید، زخم دهان یا اسهال شدید تعدیل گردید. درمان در فاصله سه هفته و برای سه نوبت داده شد. پس از سه نوبت درمان سونوگرافی یا CT-Scan شکم و لگن و اندوسونوگرافی تکرار شده و در صورت شواهد پاسخ درمانی به فاصله سه تا شش هفته از شیمی‌درمانی، لاپاروتومی و جراحی انجام شد و در صورت جراحی کامل (فقدان باقیمانده آشکار (Gross residue) یک نوبت دیگر شیمی‌درمانی و سپس کمورادیوتراپی، بعد از عمل جراحی انجام گردید. از ۴۲۰ mg/m² 5FU به مدت چهار روز در ابتدا و انتهای دوره رادیوتراپی به صورت تزریق ۲۴ ساعته استفاده شد. تزریق 5FU در صورت بروز سیتوپنی شدید، اسهال یا سندرم دست و پا (Hand-foot syndrome) متوقف شد. در صورت عدم امکان جراحی کامل بیمار از پروتکل خارج شده تحت درمان‌های تسکینی قرار گرفته ولی پی‌گیری ایشان به صورت معاینات هر سه ماه یک‌بار ادامه یافت. سمیت دارویی بعد از هر نوبت درمان بر اساس پرسشنامه NCI (Version 3) ثبت گردید. مشخصات اولیه بیماران و نتایج پاتولوژی در پرسشنامه‌های از قبل تهیه شده، درج شد. رادیوتراپی در دوز روزانه ۱۸۰ CG، پنج روز در هفته و در دوز کلی ۴۵۰۰ CG ارائه گردید. رادیوتراپی به بستر تومور، غدد لنفاوی منطقه‌ای و تا فاصله دو سانتیمتر از مارژین‌های جراحی انجام شد. منطقه رادیوتراپی بر اساس CT-Scan قبل و پس از جراحی تعیین گردید. کلیه اطلاعات در برنامه نرم‌افزاری SPSS ویراست دوازدهم وارد شد. طول عمر از زمان شروع شیمی‌درمانی تا مرگ یا آخرین اطلاع از بیماران ثبت گردید. طول عمر بدون عود از شروع شیمی‌درمانی تا عود بیماری، در صورت بروز عود، مشخص گردید. در تحلیل بقا و عود از روش Kaplan Myer استفاده گردید و در بررسی عوامل موثر بر طول عمر بیماران روش Cox Regression به کار برده شد $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یکصد بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای معده در طرح وارد شدند. میانگین سنی بیماران ۵۸ سال ($SD=12$) و میانۀ سنی ۵۶ سال بود و ۷۳٪ بیماران مرد بودند. در ۴۷٪ محل اولیه تومور در کاردیا بود و ۴۱٪ بیماران تومور با تمایز کم داشتند. از نظر وضعیت سلامتی ۷۰٪ در مرحله I و ۳۰٪ در مرحله II بر اساس تقسیم‌بندی WHO قرار

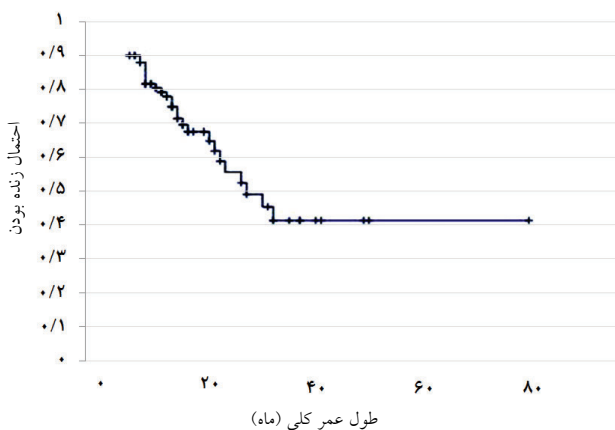
درمان فاکتور موثری در تعیین طول عمر بیماران و بهبود نتایج جراحی بوده است.^۲ اساس تئوریک شیمی‌درمانی قبل از عمل جراحی (Neoadjuvant) بر استفاده از ترکیبات دارویی با توانایی پاسخ قابل توجه بالینی و امکان ایجاد پاسخ کامل پاتولوژیک است. مطالعات جدید افزایش طول عمر ۲۰-۱۲٪ را با انجام شیمی‌درمانی و رادیوتراپی همزمان (کمورادیوتراپی) بعد از جراحی کامل سرطان معده نشان داده است.^۳ در این راستا و در دنباله مطالعه قبلی این گروه^۴ و با هدف بهبود طول عمر بیماران، این مطالعه با استفاده از ترکیب دارویی، Docetaxel (Aventis, UK)، Cisplatin (Ebewe Pharma Austria) و 5FU (Ebewe Pharma Austria) (TCF) قبل از جراحی سرطان معده در مراحل II، III و IV بیماری (بدون متاستاز دوردست) و ادامه درمان پس از جراحی با کمورادیوتراپی طراحی گردید.

روش بررسی

این مطالعه بالینی مداخله‌ای و تحلیلی در موسسه سرطان دانشگاه علوم پزشکی تهران و در فاصله سال‌های ۸۴-۱۳۸۷ اجرا شده است. مشخصات بیماران برای ورود به مطالعه به شرح ذیل بوده است: کارسینوم معده با گزارش آسیب‌شناسی مبنی بر تشخیص آدنوکار-سینوما، بیماران در محدوده سنی ۱۸ تا ۷۵ سال و بدون سابقه شیمی‌درمانی، مرحله II، III یا IV بیماری بر اساس گزارش سونوگرافی، CT-Scan شکم و لگن، CXR، اندوسونوگرافی دستگاه گوارش فوقانی و لاپاروسکوپی یا لاپاروتومی، وضعیت جسمانی بیماران (Performance status) بر اساس تقسیم‌بندی WHO تعیین شده و حداکثر تا مرحله II (توانایی حرکت و فعالیت و کمتر از ۵۰٪ وقت در بستر)، فعالیت کافی قلب، کلیه، کبد و مغز استخوان برای انجام شیمی‌درمانی، اخذ رضایت‌نامه کتبی مبنی بر ورود به طرح، عدم متاستاز دوردست از جمله در ریه، استخوان، مغز، متاستاز متعدد کبد و عدم وجود آسیت. طرح مورد تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفت. کلیه بیماران رژیم دارویی TCF شامل ۶۰ میلی‌گرم Docetaxel (Taxoter) Aventis (France)، ۶۰ میلی‌گرم Cisplatin (Ebeplatin) Ebewe pharma (Austria) و ۷۵۰ میلی‌گرم 5FU (5-Flourouracil) Ebewe pharma (Austria) (تزریق ۲۴ ساعته برای سه تا پنج روز) به ازای مترمربع سطح بدن دریافت نمودند. قبل از هر نوبت شیمی‌درمانی CBC، پلاکت، BUN، کراتینین، SGOT و

جدول-۲: مرحله بیماری در آسیب‌شناسی

مرحله	فراوانی
تعداد	۷۵
فقدان تومور	۳(۴٪)
مرحله IA	۱۱(۱۴.۶٪)
مرحله IB	۲(۲.۶٪)
مرحله II	۵(۶.۶٪)
مرحله III _A	۲۷(۳۶٪)
مرحله III _B	۱۲(۱۶٪)
مرحله IV	۱۵(۲۰٪)



نمودار-۱: طول عمر بیماران (از زمان شروع شیمی‌درمانی تا زمان مرگ یا آخرین اطلاع از بیمار)

بود. میانگین طول عمر بیماران ۲۵ ماه (با فاصله اطمینان ۹۵٪ ۳۶ تا ۱۷ ماه) بود. در بررسی عوامل موثر بر مرگ بیماران، مرحله بالاتر بیماری در شروع ($p=0/03$)، عدم پاسخ به شیمی‌درمانی قبل از عمل ($p=0/03$) و مرحله بالاتر بیماری پس از جراحی تومور (مرحله آسیب‌شناسی بیماری) ($p=0/02$) مرتبط شناخته شد. اگرچه در بررسی چند مرحله‌ای تنها پاسخ به درمان به‌خصوص پیشرفت بیماری حین درمان ($p=0/03$) در مدل تجزیه و تحلیل آماری باقی ماند. نمودار ۱ طول عمر بیماران را نشان می‌دهد.

بحث

پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان معده اساساً توسط مرحله بیماری در زمان شروع درمان مشخص می‌گردد و اگرچه شانس بهبودی کامل بیماران وابسته به انجام جراحی کامل تومور است، ولی زمانی‌که بیماری از بافت زیرمخاطی عبور می‌کند احتمال انتشار به غدد لنفاوی و عود بیماری علیرغم انجام جراحی کامل، افزایش یافته و طول عمر

جدول-۱: مشخصات بیماران مورد مطالعه، پاتولوژی، درمان و عاقبت آنها

مشخصه	فراوانی (%)	مشخصه	فراوانی (%)
جنس	۷۳/۲۷	درجه تمایز	
زن / مرد		خوب	۱۴(۱۴٪)
مرحله بیماری		متوسط	۳۶(۳۶٪)
II	۱۰(۱۰٪)	بد	۴۱(۴۱٪)
III A	۲۲(۲۲٪)	نامشخص	۹(۹٪)
III B	۱۰(۱۰٪)	دفعات شیمی‌درمانی	
IV	۵۸(۵۸٪)	۲	۳(۳٪)
محل تومور		۳	۱۴(۱۴٪)
کاردیا	۴۷(۴۷٪)	۴	۷۳(۷۳٪)
تفرع کوچک	۱۸(۱۸٪)	کمورادیوتراپی کامل	۴۴(۴۴٪)
تفرع بزرگ	۱۳(۱۳٪)	عود	
آنتر	۱۶(۱۶٪)	مثبت	۳۴(۳۴٪)
منتشر	۴(۴٪)	منفی	۶۶(۶۶٪)
جراحی		مرگ	
شدند	۷۵(۷۵٪)	مرده	۳۴(۳۴٪)
نشدند	۲۵(۲۵٪)	زنده	۶۶(۶۶٪)

داشتند. ۵۷٪ بیماران در مرحله IV بیماری براساس تقسیم‌بندی AJCC در طرح وارد شدند. مشخصات اولیه بیماری در جدول ۱ نمایش داده شده است. برای ۸۳٪ بیماران شیمی‌درمانی Neoadjuvant (قبل از جراحی یا بلافاصله بعد از جراحی ناکامل) انجام شد. ۱۷٪ دیگر شیمی‌درمانی را به‌صورت Adjuvant دریافت کردند. کلیه بیماران حداقل دو نوبت شیمی‌درمانی دریافت نمودند و ۴۴٪ بیماران درمان کمورادیوتراپی بعد از عمل جراحی را به‌طور کامل دریافت کردند، تا به‌حال برای ۷۵٪ بیماران جراحی گاسترکتومی انجام شده و سه بیمار با تومور پیشرفته پاسخ کامل پاتولوژیک به شیمی‌درمانی قبل از عمل داشتند. پاسخ بالینی (براساس نتایج CT-Scan و اندوسونوگرافی) در ۷۷٪ بیماران قابل ارزیابی بود. ۲۳ بیمار پاسخ کامل، ۲۶ نفر پاسخ نسبی ۱۶ بیمار پاسخ کمتر از ۵۰٪ و ۱۲ بیمار پیشرفت بیماری طی درمان داشتند. مرحله بیماری به‌طور مشخص پس از جراحی کاهش نشان داد، به طوری‌که ۱۵٪ از موارد جراحی شده در مقایسه با ۵۷٪ در شروع طرح در Stage IV بیماری بودند. جدول ۲ مرحله بیماری پس از عمل جراحی (Pathologic staging) را نمایش می‌دهد. متوسط زمان پی‌گیری بیماران ۱۶ ماه بود ($SD=11/85$). دو سوم بیماران هنوز زنده هستند، در حالی‌که ۳۴٪ عود بیماری را تجربه کرده‌اند. سه بیمار علی‌رغم انجام کمورادیوتراپی دچار عود موضعی در محل آناستوموز جراحی شدند. شایع‌ترین محل عود دوردست بیماری پریستونن و کبد

۰۱۱۶ در مقایسه جراحی کامل به‌تنهایی یا انجام شیمی‌درمانی و رادیوتراپی همزمان (کموآدیوتراپی) بعد از جراحی است پیش‌شرط ورود به این طرح، جراحی کامل با کناره‌های پاک از تومور بود و نتایج مطالعه افزایش طول عمر بیماران با انجام کموآدیوتراپی بود ($p=0/005$ و $1/66-1/09$ CI 95%). در این مطالعه طول عمر سه ساله 50% و میانه طول عمر بیماران ۳۶ ماه بود. 20% بیماران علی‌رغم انجام کموآدیوتراپی دچار عود موضعی تومور شدند.^۹ ما نیز از کموآدیوتراپی پس از جراحی استفاده کردیم ولی قابل ذکر است که در شروع مطالعه، عمده بیماران ما دچار انتشار موضعی و منطقه‌ای بیماری و در مرحله غیرقابل جراحی (براساس نتایج لاپاروسکوپی یا لاپاروتومی) بودند و محل اولیه تومور اکثراً در کاردیا بود. در حالی که در مطالعه، 116 تنها 8% بیماران در مرحله T_4 قرار داشتند و محل شایع تومور در پیلور و آنتر بود (تومورهای این بخش از معده پیش‌آگهی بهتری نسبت به تومورهای کاردیا دارند) و پیش‌شرط شروع درمان جراحی کامل تومور بود. نکته مهم بروز عود موضعی بیماری علی‌رغم انجام کموآدیوتراپی در مطالعه Intergroup و هم در مطالعه ما است. در مطالعه مذکور بیش از 50% بیماران جراحی از نوع D_0 دریافت کردند. به‌نظر می‌رسد رادیوتراپی جای جراحی دقیق تومور حداقل از نوع D_1 را نمی‌گیرد. نکته دیگر بروز عوارض جدی به‌دنبال کموآدیوتراپی از جمله آنتروپاتی، هیپوآلبومینمی، حملات انسداد کاذب روده و حتی مرگ و میر بیماران است. با توجه به عوارض قابل توجه کموآدیوتراپی، محدود نمودن این روش درمانی به مراحل حداقل با درگیری سرور توسط تومور و عدم استفاده از این روش در مرحله IA, IB بیماری توصیه می‌شود. نکته سوم درصد کم پاسخ پاتولوژیک کامل به‌درمان قبل از جراحی است. در مطالعه ما در حدود 5% بیماران این نتیجه به‌دست آمد. به‌نظر می‌رسد استفاده از داروهای جدیدتر از جمله داروهای موثر بر آنژیوژنز تومور و یا استفاده همزمان از Taxanes با رادیوتراپی قبل از جراحی، امکان به‌دست آوردن پاسخ پاتولوژیک کامل به درمان را افزایش دهد و خطر عود به‌دنبال درمان بیش از پیش کاهش یابد.^{۱۰} در مجموع استفاده از شیمی‌درمانی TCF در این مطالعه موفق به کاهش مرحله بیماری و ایجاد امکان جراحی کامل در تومورهای معده با انتشار موضعی و منطقه‌ای گردید و به‌همراه کموآدیوتراپی بعد از عمل موجب کاهش عود موضعی و دوردست و بهبود طول عمر بیماران گردید.

پنج ساله به زیر 20% سقوط می‌کند.^۵ در نتیجه توجه محققین به درمان‌های قبل و بعد از جراحی شامل شیمی‌درمانی و یا رادیوتراپی جلب شده است. سال‌ها اساس شیمی‌درمانی سرطان معده بر تجویز 5FU و Cisplatin استوار بوده است ولی گزارش مطالعه فاز III بالینی با استفاده از شیمی‌درمانی ترکیبی شامل 5FU, Cisplatin, Docetaxel (موسوم به TCF) برتری این رژیم به ترکیب دو دارویی 5FU, Cisplatin در درمان سرطان معده پیشرفته را نشان داد.^۶ در مطالعه قبلی گروه ما هم TCF پاسخ درمانی بهتر از ECF نشان داد.^۶ در نتیجه ما از TCF برای شیمی‌درمانی قبل از جراحی استفاده کردیم. در بررسی پاسخ به درمان در این مطالعه در حالی که 57% بیماران دچار مرحله چهار بیماری با انتشار به بافت اطراف معده بودند، 75% جراحی را با موفقیت به انجام رساندند و تنها در 12% بیماران پیشرفت بیماری طی درمان مشاهده شد و طول عمر بیماران به بیش از ۲۴ ماه رسید. در مطالعه معروف گروه اروپایی موسوم به Medical Research Council (MRC) در درمان قبل از جراحی از رژیم ECF استفاده شد. در مطالعه مذکور بیش از 500 بیمار در دو گروه جهت مقایسه جراحی به‌تنهایی یا جراحی پس از شیمی‌درمانی ECF به‌طور تصادفی تقسیم شدند. شیمی‌درمانی با بهبود نتایج جراحی و افزایش طول عمر بیماران ($p<0/001$ و $0/81-0/53$ CI 95%) همراه شد.^۷ 66% بیماران به‌دنبال شیمی‌درمانی موفق به جراحی کامل با کناره‌های پاک از تومور شدند و میزان موارد T_1 , T_2 , N_0 با ارزش آماری قابل توجه در این گروه بیش از گروه جراحی به‌تنهایی بود. حدود 20% بیماران دچار عود موضعی و 30% دچار عود دور دست بیماری شدند و میانه طول عمر بیماران در گروه شیمی‌درمانی بیش از دو سال بود. در خاتمه چهار سال 40% بیماران زنده بودند. در مقایسه با مطالعه MRC ما نیز شیمی‌درمانی قبل از جراحی را به‌کار بردیم ولی برخلاف مطالعه MRC که تنها بیماران دچار تومور محدود و قابل جراحی را در طرح وارد نمودند، عمده بیماران ما از تومور غیرقابل جراحی رنج می‌بردند و علیرغم این موضوع نهایتاً برای 75% بیماران جراحی گاسترکتومی انجام شد و کاهش مرحله بیماری به وضوح در بیماران مشاهده شد. در نتیجه در مجموع به‌نظر می‌رسد تاثیر TCF به‌خوبی و یا شاید بیشتر از ECF بوده باشد. مطالعه کلیدی دیگری که در بهبود نتایج درمان سرطان معده با انتشار موضعی صورت گرفته است، مطالعه گروه آمریکای شمالی موسوم به مطالعه Intergroup

References

1. Archie V, Kauh J, Jones DV Jr, Cruz V, Karpeh MS Jr, Thomas CR Jr. Gastric cancer: standards for the 21st century. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57: 123-31.
2. Pisters PTW, Kelson DP. Cancer of the stomach. In: Cancer: principles and practice of oncology. Devita V, Hellman S, editors. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins: 2005; 909-39.
3. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1237-44.
4. Sadighi S, Mohagheghi MA, Memari F, Raafat J. Evaluation of two preoperative chemotherapy regimens for complete operability of advanced gastric adenocarcinoma. *TUMJ* 2006; 64: 56-64.
5. Siewert JR, Bohcher K, Roder JD, Busch R. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-8.
6. Ajani JA, Vancutsem E. Docetaxel cisplatin, 5FU compared to cisplatin and 5FU for chemotherapy-naïve patients with metastasis or locally recurrent, unresectable gastric carcinoma: interim results of a randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 22: 249.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
9. Samalin E, Ychou M. Neoadjuvant treatment in upper gastrointestinal adenocarcinomas: new paradigms from old concepts? *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 384-9.
10. Macdonald JS. Gastric cancer: new therapeutic options. *N Engl J Med* 2006; 355: 76-7.

Life expectancy with perioperative chemotherapy and chemoradiotherapy for locally advanced gastric adenocarcinoma

Received: May 21, 2008 Accepted: September 01, 2008

Abstract

Sadighi S.^{1*}
Mohagheghi MA.²
Haddad P.³
Omranipoor R.²
Moosavi Jarrahi A.R.⁴
Meemari F.²
Raafat J.¹
Abdi Rad A.⁵
Khatib Simnani R.⁶
Shahriyaran S.⁷
Shahbazkhani B.⁸
Khalili N.⁴

1- Department of Medical Oncology, Cancer Institute

2- Department of Surgery, Cancer Institute

3- Department of Radiation Oncology, Cancer Institute

4- Cancer Research Center, Cancer Institute,

5- Department of Pathology, Cancer Institute

6- Department of Surgery, Azad University

7- Department of Radiology, Cancer Institute

8- Department of Gastroenterology

Tehran University of Medical Sciences

* Corresponding author: Dept. of Medical Oncology, Cancer Research Center, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Tehran, IRAN
Tel: +98-21-61192763
email: ssadighi@doctor.com

Background: Although postoperative chemoradiotherapy should be considered for all patients at high risk for recurrence of adenocarcinoma of the stomach, curative surgery occurs in less than 50% of nonmetastatic gastric cancers. A regimen of docetaxel, cisplatin and infusional fluorouracil improves survival of patients with incurable locally-advanced gastric adenocarcinoma. So we assessed the perioperative regimen of docetaxel, cisplatin and infusions 5FU (TCF) and postoperative chemoradiotherapy to improve outcomes in patients with potentially resectable gastric adenocarcinoma.

Methods: Between March 2005 and March 2008, we enrolled 100 patients with stage II to IV (M0) adenocarcinoma of the stomach who had not been treated previously. Treatment consisted of three preoperative and one postoperative cycles of TCF followed by chemoradiotherapy. The primary end point was overall survival. The secondary end points were progression-free survival and toxicity of treatment.

Results: A total of 100 patients participated, 83 of whom received neoadjuvant and 17 received adjuvant chemotherapy. Seventy-five patients underwent at least D₀ gastrectomy. After chemotherapy, tumor stages were significantly lower than before beginning the protocol. Out of 100 patients, 44 had stage IV before chemotherapy versus 15 after the treatment. Three patients showed complete pathologic response. The median survival time was 25 months.

Conclusion: Docetaxel, cisplatin and 5FU combination chemotherapy is an active preoperative treatment in locally advanced gastric cancer. Post operative chemoradiotherapy should be considered as an option to lengthen patient survival.

Keywords: Cisplatin, docetaxel, gastric carcinoma, chemoradiotherapy.