

## کار آزمائی بالینی فاز III بررسی نقش دو روش شیمی درمانی قبل از عمل در ایجاد امکان جراحی کامل کارسینوم پیشرفته معده

### چکیده

**زمینه و هدف:** این مطالعه جهت مقایسه دو رژیم شیمی درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته و غیر قابل جراحی معده طراحی گردید.

**روش کار:** طی مدت سه سال ۹۰ بیمار بالغ با تشخیص آدنوکارسینومای معده غیر قابل جراحی، به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول شیمی درمانی موسوم به ECF شامل 5FU، Cisplatin, Epirubicin و گروه دوم شیمی درمانی TCF مشتمل بر 5FU, Cisplatin, Docetaxel هر سه هفته یک بار دریافت کردند. هدف اولیه تعیین پاسخ درمانی و ایجاد امکان جراحی کامل و اهداف ثانویه تعیین طول عمر، طول عمر بدون عود، عوارض دارویی و کیفیت زندگی بیماران طرح بود.

**یافته‌ها:** ارزیابی پاسخ به درمان در ۸۶ بیمار (۴۲ بیمار در گروه اول و ۴۴ بیمار در گروه دوم) انجام گردید. پاسخ بیش از ۵۰٪ در حجم تومور به ترتیب در ۱۶ بیمار گروه اول و ۱۹ بیمار گروه دوم بدست آمد. سپس جراحی تومور در شش بیمار در گروه اول و هشت بیمار گروه دوم انجام شد. جراحی کامل تومور در سطح میکروسکوپی در دو بیمار گروه یک و شش بیمار در گروه دوم امکان پذیر گردید. مرگ ناشی از درمان مشاهده نشد. واکنش‌های پوستی و اسهال اگرچه خفیف در گروه دوم بیشتر مشاهده شد. به طور کلی بعد از سه نوبت درمان کیفیت زندگی بیماران، درد و بی‌خوابی از نظر آماری بهبودی قابل توجه نشان داد. میانه طول عمر در هر دو گروه ۱۲ ماه بود.

**نتیجه گیری:** تفاوت معنی دار از نقطه نظر آماری بین دو روش شیمی درمانی از نظر پاسخ درمانی و طول عمر بیماران در این مطالعه کوچک فاز سه به دست نیامد.

**کلمات کلیدی:** آدنوکارسینومای پیشرفته معده، جراحی کامل، شیمی درمانی، پیش‌آگهی، طول عمر

صنمبر صدیقی<sup>۱\*</sup>

محمدعلی محقق<sup>۱</sup>

فریدون معماری<sup>۲</sup>

جهانگیر رأفت<sup>۱</sup>

علیرضا موسوی جراحی<sup>۲</sup>

علی منتظری<sup>۲</sup>

زهرآ صدیقی<sup>۱</sup>

مریم مستقیم تهران<sup>۱</sup>

ماندانا زنگنه<sup>۱</sup>

۱- مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان امام

خمینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه جراحی، بیمارستان امام خمینی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی

\*نشانی: مرکز تحقیقات سرطان، انستیتوسرطان،

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران

تلفن: ۶۱۱۹۲۸۰۸

پست الکترونیک: ssadighi@doctor.com

## مقدمه

معهده به منظور بهبود نتایج درمانی به خصوص افزایش امکان جراحی کامل تومور برنامه‌ریزی گردید.

## روش بررسی

تنها بیماران که گزارش پاتولوژی مبنی بر آدنوکارسینومای معده داشتند وارد طرح گردیدند. بیماران در محدوده سنی ۱۲ تا ۷۵ سال و قادر به انجام امور شخصی خود بودند و تومور در مرحله غیرقابل عمل (بنابر نتایج اندوسونوگرافی، CT-Scan، لاپاروسکوپی یا لاپاروتومی) قرارداد. تعریف تومور غیر قابل عمل شامل انتشار بیماری به سطوح پریتونئال، متاستاز به غدد لنفاوی پارائورتی، متاستاز به کبد- کولون، پانکراس و یا متاستاز دور دست بود.

تومورها قابل اندازه گیری بوده و بیماران سابقه بدخیمی دیگر (مگر سرطان پوست یا سرطان دهانه رحم محدود) نداشتند. سابقه شیمی درمانی طی دو ماه گذشته وجود نداشت و فرم رضایت‌نامه ورود به مطالعه توسط کلیه بیماران امضا شده بود. مفاد رضایت‌نامه به تأیید کمیته اخلاق موسسه سرطان، دانشکده پزشکی و معاونت پژوهشی دانشگاه رسیده بود. سپس بیماران توسط یک پزشک جوان در مرکز تحقیقات موسسه به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند و شیمی درمانی در فاصله سه هفته از تخصیص تصادفی در بخش شیمی درمانی انجام گردید. جهت انتخاب تصادفی افراد از روش Blocked randomization با استفاده از نرم‌افزار Random number generator استفاده شد.

بیماران در گروه اول درمان، ترکیب دارویی موسوم به ECF مشتمل بر ۶۰ میلی گرم Epirubicin از شرکت (Pharmacia, Italia)، ۶۰ میلی گرم Cisplatin از شرکت (Ebewe Pharma, Austria) و ۷۵۰ میلی گرم 5FU از شرکت (Ebewe Pharma, Austria) روزانه برای پنج روز (دوز کلیه داروها به ازای مترمربع سطح بدن محاسبه گردید)

سرطان معده شایعترین علت مرگ ناشی از سرطان را در کشورهای در حال توسعه و جهان سوم تشکیل می‌دهد. در ایران نیز موارد تشخیص و مرگ ناشی از این بیماری در سال باهم برابری می‌کند.<sup>۱</sup> درحالیکه تنها راه درمان قطعی این بیماری جراحی است، بیش از ۷۰٪ بیماران در مرحله غیرقابل جراحی تشخیص داده می‌شوند از روش‌های شیمی‌درمانی برای ایجاد امکان جراحی در این موارد استفاده می‌شود.<sup>۲</sup> اصولاً رژیم‌های تک‌دارویی پاسخ حدود ۲۰٪ و طول عمر ۴ ماه برای بیماران فراهم نموده است.<sup>۳،۴</sup> طی دو دهه گذشته از روش‌های شیمی‌درمانی ترکیبی متفاوتی در درمان سرطان پیشرفته معده استفاده به عمل آمده است. به طور خلاصه FAM (5FU, Adriamycin, Mitomycin) موثرتر از رژیم تک دارویی FAMTX (5-FU, Adriamycin, Methothrexate) همراه با عارضه کمتر از (Etoposide, Adriamycin, Cisplatin) بوده است.<sup>۵،۶</sup> ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5FU)- پاسخ بهتر از FAMTX نشان داده است.<sup>۷</sup> علیرغم آنکه طی دو دهه گذشته کارآزمایی‌های بالینی متعددی در زمینه شیمی درمانی سرطان پیشرفته معده انجام و گزارش شده است رژیم استاندارد بین‌المللی در دسترس نمی‌باشد. اغلب اساس درمان بر دو داروی Cisplatin و 5FU است.<sup>۳،۵</sup> در حال حاضر داروهای جدید چون تاکسان ها Taxanes به منظور بهبود نتایج درمانی و طول عمر بیماران در حال بررسی هستند.<sup>۸،۹،۱۰</sup> تاکسان ها تاثیر cisplatin را افزایش می‌دهد.<sup>۱۱</sup>

این مطالعه برای مقایسه دو رژیم دارویی شناخته شده موسوم و جدید در درمان سرطان

هدف اولیه طرح مقایسه میزان پاسخ به شیمی درمانی و انجام جراحی کامل در دو گروه بود. اهداف ثانویه شامل تعیین عوارض درمان، کیفیت زندگی بیماران- طول عمر کلی، طول عمر بدون عود، طول عمر بدون پیشرفت بیماری و عوامل موثر بر طول عمر بیماران بود. از روش کاپلان-مایر در نرم افزار SPSS برای محاسبه تک متغیری و از روش Cox-regression در آنالیز چند متغیری استفاده شد. عدد P کمتر از ۰/۰۵ مورد نظر بود. حجم نمونه با احتساب قدرت مطالعه ۸۲٪ و آلفا = ۰/۰۵ و تفاوت پاسخ ۳۰٪، در هر گروه ۴۲ نفر در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

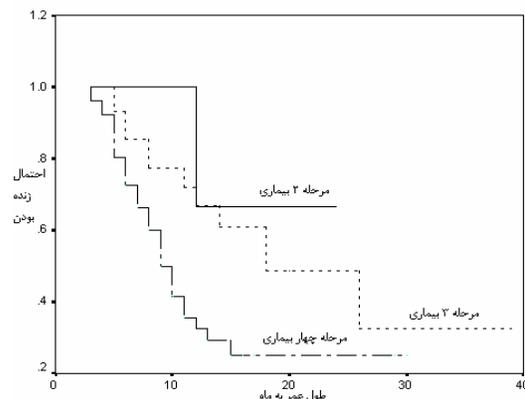
در فاصله زمانی دی ماه ۱۳۸۰ لغایت بهمن ۱۳۸۳ نود بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای پیشرفته معده وارد طرح شدند. دو بیمار بعد از انجام شیمی درمانی و جراحی به علت تغییر تشخیص پاتولوژی (به لنفوم و تومور سلول سنگفرشی) از مطالعه کنار گذاشته شدند. دو بیمار در فاصله یک ماه از تنها یک نوبت شیمی درمانی به علت پیشرفت بیماری فوت شدند. نهایتاً بررسی پاسخ به درمان برای ۸۶ بیمار که حداقل دو نوبت دارو دریافت کردند انجام شد. جدول شماره یک مشخصات اولیه بیماران را نشان می‌دهد. بیماران دو گروه از نقطه نظر سن، جنس، وسعت بیماری، درجه بدخیمی در آسیب شناسی، محل تومور در معده و محل انتشار بیماری در خارج از معده مشابه بودند.

پاسخ درمانی بعد از سه نوبت شیمی درمانی در نمودار شماره دو دیده می‌شود. پاسخ بیش از ۵۰٪ در گروه یک (موسوم به ECF) در ۳۷٪ موارد و در گروه دوم (موسوم به TCF) در ۴۳٪ موارد به دست آمد. این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ( $P = ۰/۷۹$   $CI_{95\%}: ۰/۴۷-۲/۶$ ).

دریافت نمودند. به بیماران در گروه دوم درمان TCF شامل ۶۰-۵۰ میلی گرم Docetaxel (Aventis, UK) و ۶۰ میلی گرم Cisplatin و ۷۵۰ میلی گرم 5FU روزانه برای ۵ روز (به ازای مترمربع سطح بدن) تجویز گردید. درمان به فواصل سه هفته و از دو تا شش نوبت داده شد. قبل از شروع درمان و بعد از اتمام دوره دوم، پرسشنامه کیفیت زندگی موسوم به EORTC-C30 که برای ایران استاندارد شده است توسط بیماران پرشد. در همین زمان بیماران مجدداً از نظر پاسخ به درمان و امکان جراحی بررسی گردیدند، فقدان آثاری از تومور در گزارش آسیب شناسی جراحی تومور به عنوان پاسخ کامل پاتولوژیک (CPR). فقدان آثاری از تومور در بررسی مجدد با همان روش تشخیص اولیه (آندوسونوگرافی - CT-scan - لاپاروسکوپی یا لاپاروتومی) به عنوان پاسخ کامل بالینی (CCR) و کاهش بیش از ۵۰٪ در حجم تومور و متاستازها به عنوان پاسخ نسبی (PR) در نظر گرفته شد و مجموع پاسخ کامل و پاسخ نسبی، پاسخ به درمان نامیده شد. پاسخ کمتر از ۵۰٪ به عنوان بیماری ثابت (SD) و پیشرفت بیماری بدنبال حداقل دونوبت شیمی درمانی، بیماری پیشرونده (PD) قلمداد گردید. سپس بیمارانی که احتمال جراحی برایشان داده می شد به جراح اولیه جهت مشاوره عمل جراحی رجوع داده شدند.

سمیت دارویی بعد از هر نوبت شیمی درمانی در پرسشنامه استاندارد مربوط به (National Cancer Institute) NCI درج گردید. در موارد جراحی شده پاتولوژی ضایعه بررسی و ثبت شد. نهایتاً طول عمر از شروع شیمی درمانی تا مرگ یا آخرین اطلاع از بیمار، طول زمان بدون بیماری (از زمان پاسخ به شیمی درمانی تا عود بیماری یا مرگ) و طول زمان بدون پیشرفت بیماری (از شروع درمان تا پیشرفت بیشتر بیماری) با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۲ محاسبه گردید.

اصولاً سمیت درجه چهار بسیار نادر بود. تنها تفاوت معنی دار در عوارض درمان بین دو گروه عوارض پوستی در گروه دوم بود. در مجموع عوارض خفیف دارویی (درجه یک و دو) در گروه دوم بیشتر مشاهده گردید ( $P=0/002$ ). کیفیت زندگی بیماران در مجموع بعد از شیمی درمانی بهبود یافت. شکایت از درد و بی خوابی به طور معنی داری کاهش یافت اما بیماران دچار اختلالات حرکتی روده (چه به صورت اسهال یا یبوست) بی اشتها و تهوع بودند. مشکلات مالی در زمینه درمان و تهیه دارو در گروه دوم بیشتر بود.



نمودار ۱- طول عمر بیماران بر اساس مرحله بیماری (stage)

جدول ۱- مشخصات بیماران

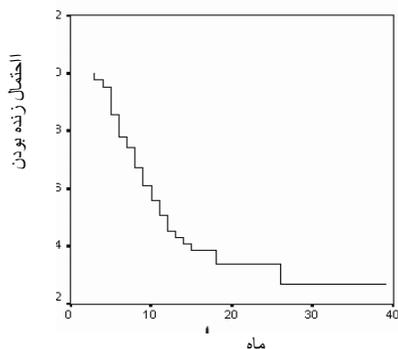
مشخصه	گروه یک	گروه دو
تعداد	۴۲	۴۴
متوسط سن	۵۷	۵۵
نسبت مرد به زن	۸ به ۳۴	۱۳ به ۳۱
تومور کاردیا	۱۹	۱۵
تومور تمایز یافته	۷	۵
تومور T2	۸	۵
تومور T3	۱۴	۱۵
تومور T4	۱۹	۲۴
درگیری غدد لنفاوی L1	۲۰	۱۴
درگیری غدد لنفاوی L2	۱۷	۲۰
محل متاستاز:		
کبد	۷	۹
پریتون	۱۳	۷
پاراآنورت	۵	۳
مناطق متعدد	۱۲	۱۷
تومور اولیه	۳۴	۳۴
سابقه شیمی درمانی	۵	۵
ترکیبی		

جدول ۲- پاسخ به درمان

پاسخ	گروه یک	گروه دو	جمع
پاسخ کامل پاتولوژیک	۰	۲	۲
پاسخ کامل بالینی	۵	۸	۱۳
پاسخ نسبی	۱۱	۹	۲۰
بیماری ثابت	۱۶	۱۵	۳۱
بیماری پیش رونده	۱۰	۱۰	۲۰
جمع	۴۲	۴۴	۸۶

گروه یک شیمی درمانی ECF را دریافت کرده‌اند.

گروه دو شیمی درمانی TCF را دریافت کرده‌اند.



نمودار ۲- طول عمر بیماران

مقایسه یک رژیم شیمی درمانی استاندارد با یک روش شیمی درمانی نوین سرطان معده بود.

در درمان سرطان پیشرفته معده، یکی از مشکلات شیمی درمانی قبل از عمل جراحی، محدودیت روش های تصویربرداری موجود چون آندوسکوپی و CT-Scan در تعیین وسعت بیماری قبل از شروع درمان و در ارزیابی پاسخ به درمان است. در این مطالعه از آنجاکه عدم امکان جراحی علاوه بر روش های معمول آندوسکوپی، سونوگرافی، CT-scan در اکثر موارد با لاروسکوپی یا لاپاروتومی توسط جراح تعیین شده بود و پاسخ به درمان مجدداً با همین روش ها ارزیابی گردید گزارشات پاسخ به درمان قابل اعتماد است.

اگرچه در حال حاضر رژیم دارویی استاندارد برای درمان سرطان غیرقابل جراحی معده اعلام نگردیده است ولی کارائی ترکیب دارویی موسوم به ECF در مقایسه با رژیم های قبلی پذیرفته شده و در اغلب مطالعات به عنوان رژیم مرجع شناخته می شود.<sup>۱۳</sup> مطالعات فاز I, II, در مورد رژیم های دارویی حاوی Docetaxel ابتدا با ترکیب دو دارویی 5FU, Docetaxel یا Cisplatin و سپس ترکیب سه دارویی 5FU, Cisplatin, Docetaxel تأثیر و فقدان سمیت شدید این ترکیبات در درمان خط دوم سرطان پیشرفته معده و سپس به عنوان خط اول درمانی اثبات نمود.<sup>۱۴، ۱۵ و ۱۷</sup> بررسی این کارآزمایی ها نتایج مشابهی را با مطالعه گروه ما نشان می دهد: در مطالعه ای که ترکیب مشابه دارویی ولی با دوز سیس پلاتین ۷۵ میلی گرم به ازای مترمربع سطح بدن و ترکیب خوراکی 5FU (UFT) در تجویز مداوم ۱۴ روزه انجام گرفت پاسخ ۶۹/۳٪ بود.<sup>۱۶</sup> در مطالعه ما با تزریق سیس پلاتین در دوز ۶۰ میلی گرم به ازای مترمربع و 5FU تزریق ۲۴ ساعته به مدت ۵ روز، پاسخ درمانی ۴۳٪ و سمیت خونی شدید ۲۰٪ بوده است. در مطالعه دیگری از ترکیب Docetaxel با تزریق مداوم 5FU استفاده شد و پاسخ ۳۷/۸٪ بدست آمد.<sup>۱۷</sup> و بالاخره در تجویز سه دارویی Cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>

نهایتاً تا به حال جراحی در ۱۴ بیمار غیرقابل عمل انجام گردیده است. به جز شش مورد باقیمانده میکروسکوپی، در سایر موارد جراحی به طور کامل انجام شده است. دو مورد در گروه دوم پاسخ پاتولوژیک کامل به شیمی درمانی داشتند. در بیمار دیگری تمام درگیری سطوح پریتونئال از بین رفته و تنها یک لنف نود مثبت در گزارش پاتولوژی موجود بود. شش بیمار پاسخ نسبی پاتولوژیک (بیش از ۵۰٪ کاهش حجم تومور) و پنج بیمار پاسخ حدود ۲۰ تا ۳۰٪ در گزارش آسیب شناسی داشتند. مناطق تومورال در بررسی آسیب شناسی تبدیل به واکنش شدید دسموپلاستیک شده بودند. هشت بیمار راضی به جراحی نشدند و در یک مورد بعلت بیماری قلبی جراحی انجام نشد.

۵۰٪ بیماران در گروه اول در فاصله نه ماه و در گروه دوم در فاصله ده ماه از پاسخ به درمان، دچار عود بیماری شدند. و میانگین طول عمر بیماران در هر دو گروه ۱۲ ماه بود.

عوامل موثر بر طول عمر بیماران درجه بدخیمی تومور (p= ۰/۰۳)، مرحله بیماری (p= ۰/۰۱۳)، محل متاستاز (p= ۰/۰۱)، پاسخ به شیمی درمانی (p= ۰/۰۰۲) و انجام جراحی (p= ۰/۰۰۱) بود درحالیکه نوع رژیم شیمی درمانی اثر معنی دار آماری بر طول عمر بیماران نداشت. نمودار شماره یک طول عمر براساس مرحله بیماری و نمودار شماره دو طول عمر کلی بیماران را نمایش می دهد.

## بحث

در این کارآزمایی بالینی، دو رژیم شیمی درمانی به طور تصادفی در بیماران مبتلا به سرطان معده پیشرفته غیرقابل جراحی به کار رفت و هدف از درمان مقایسه پاسخ درمانی، ایجاد امکان جراحی کامل و بهبود طول عمر بیماران بود. شیوع زیاد سرطان معده و مرگ و میر قابل توجه آن در ایران و هزینه سنگین درمان، عامل انجام این کارآزمایی جهت

نکته قابل توجه در این مطالعه طول عمر ۱۲ ماه در بیماران است که در مقایسه با بعضی کار آزمائی‌های بالینی فاز دو<sup>۱۷-۱۲</sup> و به علت پیشرفته بودن تومور در بیش از ۹۰٪ بیماران و عوارض کم دارویی درخور توجه است. اصولاً نتایج شیمی درمانی قبل از عمل جراحی نه تنها تومورهای غیرقابل جراحی بلکه حتی در تومورهای قابل عمل جراحی کامل هم اخیراً اثبات شده و به عنوان استاندارد درمانی مطرح گردیده است.<sup>۱۸</sup>

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> همراه تزریق مداوم ۱۴ روزه 5FU با ۷۹٪ نوتروپنی شدید، پاسخ درمانی ۵۱٪ گزارش شد.<sup>۱۵</sup> در نتیجه در پروتوکل‌های دارویی که از مقادیر بیشتر داروها و یا تزریق طولانی تر 5FU استفاده شده پاسخ درمانی، کمی بهتر اما سمیت دارویی و مشکلات تجویز داروها بیشتر بوده است. بنابراین به نظرمی رسد رژیم مورد استفاده در این مطالعه نتایج درمانی و سمیت قابل قبول در مقایسه با مطالعات بین المللی داشته است.

جدول شماره ۳- عوارض دارویی

P	در درجه شدت ۳ یا ۴		در هر درجه شدت		عارضه
	گروه دو	گروه یک	گروه دو	گروه یک	
۰/۶	٪۲۰	٪۱۳	٪۲۴	٪۲۰	لکوپنی
۰/۴۸	۰	۰	٪۲/۳	٪۴/۸	ترمبوسیتوبنی
۰/۸۷	٪۹	٪۱۱	٪۸۰	٪۸۱	کم خونی
۰/۱۸	٪۲/۳	۰	٪۲۱	٪۱۱	عفونت
۰/۰۷	٪۲۱	٪۳۳	٪۱۰۰	٪۱۰۰	خستگی پذیری
۰/۸۵	٪۷	۰	٪۹۶	٪۹۵	استفراغ
۰/۰۶	٪۲/۳	٪۲/۷	٪۶۲	٪۳۸	اسهال
۰/۲	۰	٪۲/۷	٪۶۲	٪۴۸	موکوزیت
۰/۱۸	۰	۰	٪۶۲	٪۵۱	نوروپاتی
۰/۰۵	۰	۰	٪۲۵	٪۱۱	عوارض پوستی
۰/۱۸	۰	۰	٪۷۰	٪۴۶	کاهش فشارخون
۰/۶	٪۳۲	٪۱۹	٪۹۳	٪۹۵	ریزش مو

معنی دار نبود، چون پاسخ پاتولوژیک کامل فقط در گروه دوم مشاهده گردید، جهت تصمیم قطعی در انتخاب درمان مطمئناً کار آزمائی‌های وسیعتر با تعداد بیمار بیشتر و قدرت بالاتر مطالعه لازم خواهد بود. محدودیت‌های این کار آزمائی شامل محدود بودن تعداد بیماران، تعداد قابل توجه بیماران دچار متاستازهای وسیع از جمله وجود آسیت یا

در مقایسه از نقطه نظر آماری تفاوت معنی داری در پاسخ بالینی به درمان و یا طول عمر بیماران بین دو گروه به دست نیامده است. با توجه به عوارض دارویی بیشتر و هزینه سنگین تر درمان در گروه دوم در حال حاضر بخصوص در بیماران بی بضاعت توصیه به استفاده از رژیم جدید نمی‌گردد. البته اگرچه تفاوت دو شیوه شیمی درمانی از نقطه نظر آماری

در کارآزمایی‌های بعدی مورد توجه قرار  
گیرد.<sup>۱۸-۲۳</sup>

### سپاسگزاری

بدینوسیله از تمامی همکاران مرکز  
تحقیقات سرطان که در انجام و گزارش طرح  
همکاری نمودند و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه که در  
تامین هزینه‌ها همکاری فرمودند تشکر  
می‌کنیم.

متاستازهای دوردست، استفاده از دوز داروها در  
حد درمان تسکینی و عدم تمایل و رضایت تعدادی از  
بیماران به انجام جراحی علیرغم پاسخ درمانی مناسب و ایجاد  
امکان عمل جراحی باید مورد توجه قرارگیرد.  
پیشنهاد می‌شود برای بهبود نتایج درمان  
استفاده از روش‌های دیگر درمان چون  
رادیوتراپی همزمان با شیمی درمانی، شیمی  
درمانی موضعی در فضای پریتوئن و  
درمان‌های بیولوژیک بر علیه فاکتور  
رشد سلول اپی‌تلیال یا عوامل ضد رگ سازی

## References

1. Sedighi S, Raafat J, Mohagheghi MA, Elahi F, Shahrspi A. A, Meemari F. Gastric carcinoma: 5 year experience of cancer Institute. *Asian pacific J cancer prevention* 2005; 6:195-197.
2. Lawrence L, Lakshmi p. Definitive and Neoadjuvant Therapies for gastric and esophageal tumors: a look back & toward the future. *Seminar in Oncol* 2003; 30 supp11: 11-18.
3. Moehler M, Schimanski CC, Gockel I, Neoadjuvant strategies of advanced gastric carcinoma: time for a change? *Dig Dis* 2004; 22:345-50.
4. Wohrer SS, raderes M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 2004; 15:1585-95.
5. Chang HM, Jung KH .A phase II randomized trial of FAM Versus versus 5FU alone in resected gastric cancer. *Annals of Oncology* 2002; 13:1779-85.
6. Bamias A, Parlidis N. Systemic chemotherapy in gastric cancer. *Oncologist* 1998; 31:71-7.
7. Webb A, Cunningham D, Hawward Scarffe J. Randomized clinical trial to compare ECF versus FAMTX in esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261-7.
8. R Bugat. Irinotecan in the treatment of gastric cancer. *Annals of oncology* 2003; 14 supp2: 1137-40.
9. Louvet C, AndreT. Phase II study of oxaliplatin, 5FU and folinic Acid in locally advanced or metastatic gastric cancer. *J clin Oncol* 2002; 20:4543-48.
10. Macdonald JS. Adjuvant therapy for gastric cancer. *Seminar in Oncology* 2003; 30 supp11: 19-25.
11. Daniel G. Haller. Recent Updates in the clinical use of platinum for GI cancers *Seminars in Oncol* 2004; 31: 14.
12. Leong T, Michae M. Adjuvant and neoadjuvant therapy for gastric cancer using ECF.*Br J Cancer*. 2003; 89: 1433-38.
13. Park KH, Hoon SE, Wonki K, Hyo Rak L. Docetaxel plus cisplatin as second-line therapy in metastatic or recurrent advanced gastric cancer. *Am J clin Oncol* 2004; 25: 477-80.
14. Roth AD, Maibach R, Fazio N, Sessa C& et al.5FU as protracted continuous infusion can be added to full-dose docetaxel-cisplatin in advanced gastric carcinoma:a phase I-II trial. *Annals of Oncology* 2004;15:759-764
15. SC Oh, Park KH, Choi IK, Yoon SY, &et al. Docetaxol, cisplatin, UFT and leucovorin combination chemotherapy in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 92:827-31.
16. Thuss PC, Patiennce A, Kretzschmar M, Repp D & et al.Docetaxel and continous 5-FU versus ECF for advanced gastric adenocarcinoma. *J Clin. Oncol* 2005; 23:494-501.
17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Sc M & et al. Preoperative chemptherapy versus surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *New Eng J Med* 2006; 355:11-20.
18. Persiani RD, D Ugo D, RauseiS, Sermoneta D. Prognostic indications in locally advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy. *J Surg Oncol* 2005; 15:89:227-36.
19. Ajani Ja, Mansfield PF .Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric cancer *J Clin Oncol* 2005; 20: 1237-44.
20. Ohtsu A. Current status and future prospects of chemotherapy for metastatic gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8:95-102.
21. Shimada S. Tan-aku E. Extensive intraperitoneal lavage and chemotherapy for gastric cancer patients. *Gastric Cancer* 2002; 5:168-72.
22. Brigandc A, Gilly FN. Treatment of peritoneal carcinoma in gastric cancer *Dig. Dis* 2004; 22: 345-50.

## Evaluation of two preoperative chemotherapy regimens for complete operability of advanced gastric adenocarcinoma: a clinical trial

S. Sedighi<sup>1\*</sup>  
M. Mohagheghi<sup>1</sup>  
F. Memari<sup>2</sup>  
R. Jahangir<sup>2</sup>  
A. Mousavi Jarrahi<sup>3</sup>  
A. Montazeri<sup>2</sup>  
Z. Sedighi<sup>1</sup>  
M. Mostaghimi Tehrani<sup>1</sup>  
M. Zanganeh<sup>1</sup>

*1-Cancer research center Imam  
Khomeini Hospital Tehran  
University medical Science*

*2-Department of surgery Imam  
Khomeini Hospital Tehran  
University medical Science*

*3-Department of surgery Shariat  
Beheshti University of medical  
Science*

\*Cancer research center Imam  
Khomeini Hospital  
Tel:61192808  
Email: ssadighi@doctor.com

### Abstract

**Background:** This prospective phase III study was designed to compare the activity of two combinations chemotherapy drugs in advanced gastric adenocarcinoma

**Methods:** In a double blinded clinical trial, From Jan. 2002 to Jan. 2005, ninety patients with advanced gastric adenocarcinoma were randomly assigned to 1) Cisplatin and continuous infusion of 5FU and Epirubicin (ECF), and 2) Cisplatin and continuous infusion of 5FU with Docetaxel (TCF). Reduction in tumor mass, overall survival (OS), time to progression (TTP), and safety were measured outcome.

**Results:** About 90% of patients had stage III or IV disease and the most common sites of tumor spread were peritoneal surfaces, liver and Paraaortic lymph nodes in either group. The objective clinical response rate (more than 50% decreases in tumor mass) was 38% and 43% in ECF and TCF group respectively. Global quality of life increased ( $p=0.002$ ) and symptoms of pain and insomnia decreased after chemotherapy. Patients in TCF had more grade one or two skin reactions, neuropathy and diarrhea. Fourteen patients underwent surgery. Complete microscopic (R0) resection had done in two of ECF and six of TCF tumors ( $p=0.015$ ). Two cases in TCF group showed complete pathologic response. Median TTP was nine months and 10 months in ECF and TCF group respectively. Median OS was 12 months in both groups.

**Conclusion:** Although there wasn't statistically significant difference regarded to clinical response or survival between two groups, TCF showed more complete pathologic response.

**Keywords:** Gastric adenocarcinoma, locally advanced, salvage surgery, chemotherapy, Survival