

شیمی‌درمانی نئوآجوانت با رژیم اپی‌روبی‌سین، اگزالی‌پلاتین و کیستاتین در سرطان موضعی پیشرفته‌ی معده: مطالعه دو ساله

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۴/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۵/۰۹

زمینه و هدف: رژیم اپی‌روبی‌سین، اگزالی‌پلاتین و کیستاتین (EOX) یکی از رژیم‌هایی است که برای شیمی‌درمانی نئوآجوانت مراحل موضعی پیشرفته و غیر قابل جراحی سرطان معده پذیرفته شده است. هدف از این مطالعه، بررسی میزان پاسخ به این رژیم و تحمل‌پذیری نسبت به آن می‌باشد.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی فاز ۲، ۲۸ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم مرحله‌ی موضعی پیشرفته‌ی معده، یا محل اتصال مری به معده تایید شده با بررسی پاتولوژیک و بررسی‌های اولیه برای مرحله‌بندی سرطان شامل سی‌تی‌اسکن قفسه‌ی سینه و شکم، اندوسکوپی و اندوسونوگرافی مری و معده و بررسی آزمایشگاهی که طی سال ۱۳۹۰ به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کرده بودند، تحت سه دوره شیمی‌درمانی نئوآجوانت با رژیم EOX به فاصله ۲۱ روز (اپی‌روبی‌سین 50mg/m^2 روز اول، اگزالی‌پلاتین 130mg/m^2 روز اول و کیستاتین 625mg/m^2 دو بار در روز برای ۲۱ روز) قرار گرفتند. پاسخ به درمان با استفاده از اندوسونوگرافی مری و معده و سی‌تی‌اسکن شکم و قفسه‌ی سینه مورد بررسی قرار گرفت. طی مدت درمان عوارض شیمی‌درمانی نیز ارزیابی شد.

یافته‌ها: قبل از شیمی‌درمانی، اکثر بیماران در مرحله‌ی III ($8/92\%$) و پس از آن در مرحله‌ی II ($14/57\%$) قرار داشتند. قبل از انجام شیمی‌درمانی، فقط $5/28\%$ تومورها قابل برداشت با جراحی بودند، اما پس از آن، $1/82\%$ تومورها قابل برداشت بودند. شایع‌ترین عارضه این رژیم نوتروپنی درجه سه و چهار بود که در 25% بیماران اتفاق افتاد.

نتیجه‌گیری: این رژیم به‌خوبی تحمل و به‌طور قابل توجهی موجب پاسخ و افت مرحله‌ی بیماری شد. لذا به‌نظر می‌رسد که بررسی این رژیم در مطالعات بزرگ‌تر و در کارآزمایی‌های فاز سه منطقی و ضروری است.

کلمات کلیدی: سرطان معده، شیمی‌درمانی نئوآجوانت، رژیم EOX.

فرهاد سمیعی^۱، افسانه مداح صفایی^{۱*}
ابراهیم عصمتی^۱، عباس علی‌بخشی^۲
منیر سادات میرایی آشتیانی^۱
پیمان حداد^۱

۱- گروه رادیوتراپی - انکولوژی

۲- گروه جراحی

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، انستیتو کانسر، بیمارستان امام‌خامینی (ره)، گروه رادیوتراپی - انکولوژی
تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۵۲۰
E-mail: afsane1980@ymail.com

مقدمه

بیماران را افزایش می‌دهد.^۳ در ابتدا، شیمی‌درمانی نئوآجوانت در درمان سرطان موضعی پیشرفته و غیر قابل جراحی معده، در سال ۱۹۸۹ شرح داده شد.^۴ براساس نتایج مطالعات MAGIC در انگلستان و ACCORD در فرانسه،^۵ که به ارزیابی رژیم‌های ECF و CF قبل و بعد از جراحی پرداخته‌اند، در اروپا استفاده از شیمی‌درمانی قبل و حین جراحی، به‌عنوان یک روش قابل قبول و پذیرفته شده درآمد. رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی نئوآجوانت شامل TCF (دستاکسل،

سرطان معده (Gastric cancer) معضلی جدی و تهدیدکننده‌ی سلامت جامعه‌ی جهانی است.^۱ طی سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۲، متوسط بقای پنج ساله‌ی مبتلایان به سرطان معده در آمریکا، تنها 24% بوده است.^۲ درمان استاندارد و پذیرفته‌شده برای مراحل پیشرفته‌ی سرطان معده، شیمی‌درمانی است که در مقایسه با اقدامات حمایتی، طول عمر

مناسب برای انجام شیمی‌درمانی نئوجوانت امتیاز ۷۰ یا بالاتر براساس سیستم امتیازدهی کارنوفسکی و عملکرد طبیعی کبد کراتینین سرم $\geq 1/5 \text{mg/dl}$ و عملکرد طبیعی کلیه بیلیروبین سرم $\geq 1/5 \text{mg/dl}$ و عملکرد خوب مغز استخوان تعداد نوتروفیل < 1500 در میکرولیتر تعداد پلاکت < 100 هزار و هموگلوبین < 10 بوده است. ملاک‌های خروج از مطالعه عبارت بودند از وجود متاستاز دوردست، عدم رضایت به انجام شیمی‌درمانی، مرحله‌ی T1 و T2 بدون درگیری غدد لنفاوی، پرتیون کارسینوماتوز، بیماری طبی کنترل‌نشده و عملکرد پایین. تعریف سرطان موضعی پیشرفته در این مطالعه عبارت بود از مرحله‌ی T3، T4، یا T2 با درگیری غدد لنفاوی (طبق سیستم مرحله‌بندی AJCC).

مطالعه توسط کمیته اخلاق مورد تایید قرار گرفت. پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی، تمام بیماران وارد شده به این مطالعه، تحت بررسی اولیه برای مرحله‌بندی سرطان شامل انجام سی‌تی‌اسکن شکم و قفسه‌ی سینه، اندوسکوپی و اندوسونوگرافی مری و معده، شمارش کامل سلول‌های خونی، آزمایش عملکرد کبد و کلیه و بررسی مقدار CEA سرم قرار گرفتند.

درمان: شیمی‌درمانی نئوجوانت (قبل از جراحی) با رژیم EOX (اپیرویسین با دوز 50mg/m^2 به شکل بولوس داخل وریدی در روز اول، اگزالی‌پلاتین با دوز 130mg/m^2 در 500 میلی‌لیتر محلول دکستروز ۵٪ انفوزیون طی دو ساعت در روز اول و قرص کپسیتابین با دوز 625mg/m^2 دو بار در روز برای ۲۱ روز) برای سه دوره و با فاصله‌ی ۲۱ روزه تجویز شد. درمان ضد تهوع شامل آمپول گرانسترون سه میلی‌گرم تزریق آهسته داخل وریدی و آمپول دگزامتازون هشت میلی‌گرم داخل وریدی قبل از شروع شیمی‌درمانی همراه با قرص ویتامین B6 روزانه 100 میلی‌گرم بود. عامل محرک کلونی گرانولوسیت فقط به صورت پروفیلاکسی ثانویه در صورت نوتروپنی (نوتروفیل $> 1500/\text{mcl}$) تجویز شد. در صورت افت پلاکت به کم‌تر از 100 هزار، درمان قطع و بیمار با تکرار CBC هر ۴۸ ساعت پی‌گیری شد.

در صورت بروز تب و نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی گرید چهار (پلاکت کم‌تر از 25 هزار در میکرولیتر)، نوتروپنی گرید چهار (نوتروفیل کم‌تر از 500 در میکرولیتر)، موکوزیت گرید ۳-۴ (اسهال استفراغ علیرغم درمان ضد اسهال و تهوع) دوز تمام داروها 25% .

سیس‌پلاتین، ۵-فلوئوروووراسیل، EFP (اتوپوزاید، ۵-فلوئوروووراسیل، سیس‌پلاتین) و EAP (اتوپوزاید، دوکوروبیسین، سیس‌پلاتین)، در کارآزمایی‌های مختلف بالینی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند.^{۷،۸}

کارآزمایی تصادفی شده‌ی REAL-2 که به مقایسه‌ی رژیم‌های مختلف EOX، ECF (اپیرویسین، اگزالی‌پلاتین، کپسیتابین)، EOF (اپیرویسین، اگزالی‌پلاتین، ۵-فلوئوروووراسیل) و ECF (اپیرویسین، سیس‌پلاتین، کپسیتابین) پرداخت، نشان داد که اگزالی‌پلاتین و کپسیتابین می‌توانند با پاسخ و عوارض مطلوبی جایگزین سیس‌پلاتین و ۵-فلوئوروووراسیل در رژیم ECF شوند.^۹ مطالعات جدید نشان می‌دهد که شیمی‌درمانی نئوجوانت، در بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان معده‌ی غیر قابل جراحی، با افزایش کیفیت زندگی و کاهش علایم ناشی از سرطان همراه است.^{۱۰} با وجود مطالعات انجام گرفته هنوز در مراکز علمی جهان، رژیم واحدی برای شیمی‌درمانی موارد پیشرفته‌ی سرطان معده، به‌عنوان رژیم شیمی‌درمانی استاندارد، پذیرفته نشده است. علاوه بر این، در چند سال گذشته رژیم‌های جدید شیمی‌درمانی مانند رژیم PLF (سیس‌پلاتین، لوکوورین، ۵-فلوئوروووراسیل) و FLO (۵-فلوئوروووراسیل، لوکوورین، اگزالی‌پلاتین) یا ترکیب S1- تکافور و ۵-فلوئوروووراسیل.^{۱۱-۱۳} از آنجایی که تزریق مداوم و ۲۱ روزه‌ی ۵-فلوئوروووراسیل در رژیم ECF، دارای بار مالی و روانی برای بیماران است و تحمل‌پذیری به این رژیم شیمی‌درمانی را کاهش می‌دهد، درصد برآمدیم تا میزان پاسخ و عوارض رژیم شیمی‌درمانی EOX را، که با توجه به تزریق یک روزه‌ی دارو بار مالی و عوارض روحی روانی کم‌تری برای بیمار دارد، مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی فاز دو می‌باشد که در بیماران مبتلا به سرطان موضعی پیشرفته‌ی معده، یا محل اتصال مری به معده، مراجعه‌کننده به بخش رادیوتراپی-انکولوژی انستیتو کانسر در سال ۹۰-۱۳۸۹ انجام گرفته است. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از ابتلا به سرطان موضعی پیشرفته‌ی آدنوکارسینوم معده یا محل اتصال مری به معده تایید شده با تشخیص آسیب‌شناسی، تعریف عملکرد

یافته‌ها

طی سال‌های ۱۳۸۹ و ۱۳۹۰ از بیماران مراجعه‌کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام‌خمینی، ۲۸ بیمار واجد شرایط برای شرکت در این مطالعه بودند. جدول ۱ توزیع جنسی و شاخص‌های مرحله‌بندی و درجه‌بندی بیماری را نشان می‌دهد. قبل از انجام شیمی‌درمانی نئوآجوانت، فقط ۲۸/۵٪ بیماران قابل جراحی بودند. تمام بیماران سه مرحله شیمی‌درمانی را به پایان رساندند و پس از شیمی‌درمانی، ۲۳ بیمار (۸۲/۲٪) قابل جراحی بودند. جدول ۲ شاخص‌های مرحله‌بندی و درجه‌بندی بیماری را نشان می‌دهد. ۴/۴۶٪ از بیماران تحت رزکسیون جراحی قرار گرفتند. پس از انجام شیمی‌درمانی نئوآجوانت، ۲۱ بیمار (۷۵٪) دچار افت مرحله‌ی بیماری شدند ($P < ۰/۰۵$). پاسخ به درمان در کسانی که سطح سرمی CEA کم‌تر از ۵ μg/l داشته و یا در مرحله‌ی T3N1 یا T4N1 و در تومورهای دیستال معده بیش‌تر بوده است که به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < ۰/۰۵$). پس از ختم شیمی‌درمانی نئوآجوانت، بیماران برای جراحی ارجاع شدند. از این میان پنج بیمار در حین جراحی قابل

کاهش داده شد. نروپاتی حسی محیطی ناشی از اگزالی‌پلاتین به این شکل تعریف شد:

درجه یک: پارستزی یا هیپوستزی کوتاه‌مدت که تا شروع دوره بعد شیمی‌درمانی برطرف شود. درجه دو: پارستزی یا هیپوستزی که بین دو دوره شیمی‌درمانی ادامه می‌یابد ولی سبب اختلال عملکرد نمی‌شود. درجه سه: پارستزی یا هیپوستزی مداوم که سبب اختلال عملکرد می‌شود. در صورت بروز نروپاتی درجه دو دوز اگزالی‌پلاتین ۲۵٪ کاهش یافت. شیمی‌درمانی به شکل سرپایی سه دوره تکرار شد. طی درمان هر هفته CBC و قبل از هر دوره پروفایل بیوشیمی تکرار می‌شد.

ارزیابی پاسخ و توکسیسیته و تصمیم‌گیری درباره ادامه درمان: سه هفته پس از دوره‌ی سوم شیمی‌درمانی نئوآجوانت، پاسخ به درمان، با تکرار اندوسونوگرافی مری و معده و سی‌تی‌اسکن شکم و قفسه‌ی سینه و براساس معیارهای پاسخ به درمان WHO بررسی شد. توکسیسیته نیز طی درمان بر اساس معیارهای (National NCI-CTC Cancer Common Toxicity Criteria) ارزیابی می‌شد. بیمارانی که پس از پایان دوره‌ی سوم شیمی‌درمانی پاسخی به درمان نداشته و یا دچار پیشرفت بیماری شده بودند، تحت کمورادیاسون و در صورت ظاهر شدن متاستاز و یا عدم امکان انجام کمورادیاسیون، تحت درمان با کموتراپی تسکینی قرار گرفتند. چهار هفته پس از خاتمه‌ی شیمی‌درمانی نئوآجوانت، بیمارانی که پاسخ نسبی به درمان داشتند، تحت درمان جراحی گاسترکتومی و لنفادنکتومی پارا گاستریک (D1) قرار گرفتند. بیمارانی که پس از جراحی طبق گزارش آسیب‌شناسی دارای مارژین مثبت جراحی و یا مرحله‌ی بالاتر از T2 و یا درگیری غدد لنفاوی بودند، تحت درمان کمورادیاسیون با دوز ۵۰۰۰ سانتی‌گری و شیمی‌درمانی هم‌زمان با ۵-فلوئورواوراسیل و لوکوورین، قرار گرفتند.

روش آماری: هدف اصلی در این مطالعه بررسی میزان پاسخ به رژیم EOX بر اساس EUS و اهداف ثانویه افزایش در میزان قابل برداشت بودن تومور بر اساس نظر جراح و بررسی میزان توکسیسیته این رژیم بود. هم‌چنین ارتباط میزان پاسخ با متغیرهایی مانند سطح سرمی CEA، مرحله‌ی بیماری و محل تومور بررسی شد. داده‌های جمع‌آوری شده پس از ثبت در فرم‌های مربوطه، به وسیله‌ی نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

جدول ۱: توزیع جنسی و شاخص‌های مرحله‌بندی و درجه‌بندی بیماری

تعداد (درصد)			
۲۲ (۷۸/۵۷)	مرد	جنس	
۶ (۲۱/۴۳)	زن		
۵ (۱۷/۹)	خوب تمایز یافته	یافته‌های آسیب‌شناسی	
۳ (۱۰/۷)	با تمایز متوسط		
۱۵ (۵۳/۶)	با تمایز ضعیف		
۵ (۱۷/۹)	Signet ring		
۱۹ (۶۷/۸۵)	پروگزیمال	محل تومور	
۴ (۱۴/۲۸)	دیستال		
۵ (۱۷/۹)	منتشر		
۱ (۳/۶)	T2	مرحله‌بندی اولیه‌ی T در EUS	
۱۰ (۳۵/۷)	T3		
۱۷ (۶۰/۷)	T4		
۳ (۱۰/۷)	N1	مرحله‌بندی اولیه‌ی N در EUS	
۲۴ (۸۵/۷)	N2		

EUS: Endoscopic Ultrasonography

برداشتن کامل تشخیص داده نشده و جهت کموتراپی ارجاع شدند و پنج بیمار نیز به دلایل طبی یا عدم رضایت به شرایط پرخاطر جراحی، جراحی نشدند و ۱۳ بیمار نیز تحت جراحی به‌منظور علاج قرار گرفتند. ۱۰ بیمار از ۱۳ بیمار جراحی شده، پس از انجام جراحی به‌علت مارژین مثبت جراحی، وجود بیماری در مرحله‌ی T3 یا T4 یا مثبت بودن غدد لنفاوی، تحت کمورادیاسیون قرار گرفتند.

در یک دوره‌ی پی‌گیری ۹ ماهه، ۱۸ بیمار (۶۴/۲٪) فاقد بیماری بودند، شش بیمار (۱۴/۲٪) فوت شدند و چهار بیمار نیز به‌دلیل عود بیماری تحت درمان با شیمی‌درمانی تسکینی یا کمورادیاسیون قرار گرفتند. طی درمان ۴۰/۷٪ از بیماران دچار آنمی شدند (۷٪ در درجه سه و چهار بودند). ۱۰/۷٪ از بیماران دچار ترومبوسیتوپنی شدند (هیچ موردی از درجه سه و چهار گزارش نشد). ۳۵/۷٪ دچار نوتروپنی شدند (۲۵٪ از درجه سه و چهار بود). ۲۸/۵٪ از بیماران

جدول-۲: شاخص‌های مرحله‌بندی و درجه‌بندی بیماری پس از درمان

تعداد (درصد)	
۰ (۰)	T1
۵ (۱۸/۵۳)	T2
۱۸ (۶۶/۶۶)	T3
۴ (۱۴/۸۱)	T4
۱۶ (۵۷/۲)	N0
۱۰ (۳۵/۷)	N1
۲ (۷/۱)	N2
۱ (۷/۶)	T1
۲ (۱۵/۳۸)	T2
۱۰ (۷۶/۹۲)	T3
۹ (۶۹/۲)	N0
۴ (۳۰/۸)	N1
۰ (۰)	N2

EUS: Endoscopic Ultrasonography

جدول-۳: نتایج مطالعات فاز سه با رژیم‌های مختلف و مقایسه‌ی آن با نتایج این مطالعه (برگرفته از کتاب بهترین طبابت در کانسر معده و آدنوکارسینوم محل اتصال مری به معده نوشته

البران ۲۰۱۰)

مطالعه‌ی اخیر	Cunningham				Al-Batran			Kang		نویسنده
EOX	ECX	EOF	ECF	EOX	PLF	FLO	FP	XP	رژیم درمانی	
۲۸	۲۵۰	۲۴۵	۲۶۳	۲۴۴	۱۰۸	۱۱۲	۱۵۰	۱۶۶	تعداد بیماران	
۹۲/۸	۲۳/۲	۲۳	۲۰/۵	۲۴/۳	۹/۳	۲/۷	—	—	درصد بیماران مبتلا به بیماری موضعی پیشرفته	
۷۵	۴۶	۴۲/۴	۴۰/۷	۴۷/۹	۲۴/۵	۳۵	۲۹	۴۱	درصد پاسخ	
۸/۵۷	۹/۹	۹/۳	۹/۹	۱۱/۲	۸/۸	۱۰/۷	۹/۳	۱۰/۵	متوسط طول عمر	

جدول-۴: مقایسه‌ی عوارض درمان با رژیم EOX در این مطالعه و مطالعه کائینگهام^۹

مطالعه‌ی اخیر	Cunningham			
گرید ۳ و ۴ (%)	تمام گریدها (%)	گرید ۳ و ۴ (%)	تمام گریدها (%)	عوارض
۷	۴۰/۷	۸/۶	۶۴/۲	آنمی
۰	۱۰/۷	۵/۲	۲۱/۱	ترومبوسیتوپنی
۲۵	۳۵/۷	۲۷/۶	۶۲/۹	نوتروپنی
۰	۰	۷/۸	۹/۸	تب و نوتروپنی
۱۰/۷	۲۸/۵	۱۱/۹	۶۱/۷	اسهال
۷/۱	۳۲/۱۴	۱۱/۴	۹/۷۸	تهوع و استفراغ
۰	۷/۱	۳/۱	۳۹/۳	سندرم دست و پا

این مطالعه، کم‌تر بوده است. این امر را شاید بتوان با تحمل بهتر دارو از طرف بیماران ایرانی، توجیه کرد. از طرف دیگر شیوع بسیار کم سندرم دست و پا در این مطالعه، شاید به دلیل استفاده هم‌زمان از ویتامین B6 با کپسیتابین در تمام بیماران، باشد. با توجه به نتایج قابل قبول این مطالعه از یک‌طرف و این‌که رژیم EOX یک رژیم شیمی‌درمانی سرپایی بر طبق پروتکل‌های بین‌المللی در بخش‌های انکولوژی است (به دلیل عدم نیاز به انفوزیون ۲۱ روزه 5-FU در رژیم‌های EOX و EOF)، انجام مطالعات وسیع‌تر چند مرکزی با استفاده از این رژیم، در بیماران ایرانی مبتلا به سرطان موضعی پیشرفته‌ی معده توصیه می‌شود. از محدودیت‌های اصلی این مطالعه در مقایسه با مطالعات دیگر، تعداد کم بیماران و عدم تصادفی‌سازی در آن است، که نتیجه‌گیری از آن را محدود نموده و لزوم انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده‌ی فاز سه را روشن می‌کند.

سپاسگزار: این مقاله حاصل پایان‌نامه با عنوان "میزان پاسخ به شیمی‌درمانی نئوآجوانت با رژیم EOX (اپی‌روبی‌سین اگزالی‌پلاتین کپسیتابین) در بیماران مبتلا به سرطان موضعی پیشرفته‌ی معده: بخش رادیوتراپی-انکولوژی انستیتو کانسر" در مقطع تخصص پزشکی در سال ۱۳۹۱ که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

دچار اسهال شدند (۱۰/۷٪ در درجه سه و چهار بودند). ۳۲/۱۴٪ از بیماران دچار تهوع و استفراغ شدند (۷/۱٪ در درجه سه و چهار بودند). ۷/۱٪ از بیماران دچار سندرم دست و پا شدند (هیچ‌یک از درجه سه و چهار نبودند). در ضمن هیچ موردی از تب همراه با نوتروپنی گزارش نشد. در حین درمان، به ترتیب ۳۵/۷٪ و ۴۰/۷٪ بیماران به دلیل لوکوپنی و آنمی تحت درمان با فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) یا تزریق خون قرار گرفتند. عوارض ناشی از شیمی‌درمانی، باعث قطع موقت درمان در شش بیمار (۲۱/۴٪) گردید.

بحث

هدف از این مطالعه فاز دو تایید اثربخشی و تحمل‌پذیری این رژیم بود و نتایج امیدوارکننده‌ای نیز به دست آمد که قابل مقایسه با مطالعات دیگر می‌باشد. جدول-۳ به مقایسه‌ی اثربخشی و متوسط بقا با رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی و مقایسه‌ی آن با این مطالعه‌ی می‌پردازد. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، در این مطالعه، پاسخ‌های درمانی قابل قیاس با مطالعات دیگر است. جدول-۴ به مقایسه‌ی عوارض جانبی شیمی‌درمانی با رژیم EOX در مطالعه‌ی Cunningham و این مطالعه می‌پردازد. کلیه‌ی عوارض خونی، گوارشی و پوستی در

References

- Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137-50.
- National Cancer Institute. Cancer Statistics. Cancer Stat Fact Sheets: Cancer of the Stomach. [Internet] [cited 2012 Jul 15]; Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>
- Roukos DH, Kappas AM. Perspectives in the treatment of gastric cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(2):98-107.
- Wilke H, Preusser P, Fink U, Gunzer U, Meyer HJ, Meyer J, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989;7(9):1318-26.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
- Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouche O. 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* 2007;25:A-4510-12.
- Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, Steele GD, Evans D, Roh M, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(22):1839-44.
- Ajani JA, Mansfield PF, Ota DM. Potentially resectable gastric carcinoma: current approaches to staging and preoperative therapy. *World J Surg* 1995;19(2):216-20.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.
- Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer* 2010;116(11):2511-8.
- Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009;20(4):666-73.
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. 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(9):1435-42.
- Yoshikawa T, Tsuburaya A, Morita S, Kodera Y, Ito S, Cho H, et al. A comparison of multimodality treatment: two or four courses of paclitaxel plus cisplatin or S-1 plus cisplatin followed by surgery for locally advanced gastric cancer, a randomized Phase II trial (COMPASS). *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(4):369-72

Neoadjuvant chemotherapy of epirobicin, oxaliplatin, capecitabine regimen in patients with advanced gastric cancer: a two year study

Farhad Samiei M.D.¹
Afsane Maddah Safai M.D.^{1*}
Ebrahim Esmati M.D.¹
Abbas Alibakhshi M.D.²
Monir Sadat Mirai Ashtiani
M.D.¹
Peiman Haddad M.D.¹

1- Department of Radiation
Oncology, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Surgery, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Cancer Institute,
Imam Khomeini Hospital, Keshavarz
Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-61192520
E-mail: afsane1980@ymail.com

Abstract

Received: July 08, 2012 Accepted: July 30, 2012

Background: Gastric cancer is an important health problem across the world. Chemotherapy in combination with local treatment is the standard treatment for locally advanced gastroesophageal junction (EGJ) cancers. The purpose of this study was to evaluate response and tolerability to neoadjuvant regimen combining epirobicin, oxaliplatin and capecitabine (EOX) in locoregionally advanced gastric cancer.

Methods: We recruited 28 patients with histologically confirmed advanced gastric or EGJ adenocarcinoma in this study performed in the Cancer Institute of Imam Khomeini Hospital in Tehran, Iran in 2010-2011. Staging workup included chest and abdominal computed tomography (CT) scans, upper gastrointestinal endoscopy, endoscopic ultrasonography (EUS), measurement of carcinoembryonic antigen (CEA), complete blood cell count (CBC), and liver and renal function tests. After three treatment cycles with EOX regimen, we evaluated response to the neoadjuvant chemotherapy by performing endoscopic ultrasonography (EUS) and chest and abdominal CT scans.

Results: The mean age of the patients was 56.64±11.08 years (ranging from 37 to 78 years). Most patients were classified as having stage III (98.8%) cancer before chemotherapy while most were classified as stage II (57.14%) after the treatment. Only 28.5% of tumors were resectable before chemotherapy, but 82.1% of them were resectable upon the treatment. 75% of tumors were downstaged after chemotherapy.

Conclusion: Regarding the acceptable response and downstaging of tumors and low toxicity of EOX regimen in locoregionally advanced gastric cancer, evaluation of this regimen as a neoadjuvant chemotherapy in larger phase III clinical trials in Iranian patients would be both necessary and logical.

Keywords: EOX regimen, gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy.