

CHEMORADIOTERAPIE V NEOADJUVANTNÍ LÉČBĚ KARCINOMU ŽALUDKU

CHEMORADIOOTHERAPY IN NEOADJUVANT TREATMENT OF GASTRIC CANCER

PETERA J.¹, DVOŘÁK J.¹, MELICHAR B.¹, KABELÁČ K.², ZOUL Z.¹, VOBOŘIL Z.², HAZUKOVÁ R.³

¹ KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE FN HRADEC KRÁLOVÉ

² CHIRURGICKÁ KLINIKA FN HRADEC KRÁLOVÉ

³ UNIVERSITA KARLOVA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn: Východiska a cíl: Neuspokojivé výsledky samostatné chirurgické léčby karcinomu žaludku vedou k testování možností neoadjuvantní terapie s cílem dosáhnout radikální resekce s mikroskopicky negativními okraji (R0 resekce). Cílem naší retrospektivní studie bylo testovat toleranci neoadjuvantního režimu založeného na chemoterapii s 5-fluorouracilem, cisplatinou a paclitaxelem v kombinaci s radioterapií a jeho efekt na dosažení R0 resekce. **Pacienti a metody:** Od dubna 1999 do listopadu 2001 bylo léčeno 16 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem žaludku. Neoadjuvantní chemoradioterapie se skládala ze dvou třítydenních cyklů: 5 fluorouracil 200 mg/m² den 1 – 21, cisplatin 25 mg/m² den 1, 8, a 15. U 8 pacientů byl připojen paclitaxel 60 mg/m² dny 1, 8 a 15. 7 pacientů obdrželo ještě calcium folium 45 mg denně dny 1 – 21. Souběžně s druhým cyklem chemoterapie byla provedena radioterapie dávkou 15 x 2 Gy na oblast žaludku a regionálních lymfatických uzlin. U 5 pacientů byla kombinována s ultrazvukovou hypertermií. Operace následovala do 14 dnů. **Výsledky:** R0 resekce byla dosažena u 12 pacientů (75%). Neoadjuvantní léčba nezvýšila mortalitu ani morbiditu chirurgického výkonu. Neoadjuvantní režim absolvovalo v plánovaném rozsahu 7 pacientů (43%). U zbývajících pacientů musela být intenzita chemoterapie redukována v důsledku hematologické a gastrointestinální toxicity. **Závěr:** Neoadjuvantní chemoradioterapie může vést k dosažení vysokého procenta R0 resekcí, jsou nutné další studie k nalezení optimálního režimu.

Klíčová slova: karcinom žaludku, předoperační chemoradioterapie, tolerance, R0 resekce

Summary: Background and Purpose: Unsatisfactory results of surgery alone lead to testing of neoadjuvant therapy aimed to achieve radical resection with microscopically negative margins (R0 resection). The aim of our study was testing of the tolerance of neoadjuvant regime consisting of 5-fluorouracil, cisplatin and paclitaxel in combination with radiotherapy and its effect on achievement of R0 resection. **Patients and Methods:** From April 1999 to November 2001 16 patients with locally advanced gastric cancer were treated. Neoadjuvant chemoradiotherapy consisted of two 3-week cycles: 5 fluorouracil 200 mg/m² days 1 – 21, cisplatin 25 mg/m² days 1, 8 and 15. Paclitaxel 60 mg/m² days 1, 8 and 15 was added in 8 patients. Calcium folinat 45 mg per day was administered in 7 patients. Radiotherapy of stomach and regional nodes 15 x 2 Gy was applied concomitantly with the second course of chemotherapy. Radiotherapy was combined with ultrasound hyperthermia in 5 cases. The surgery was performed during 14 days after the end of chemoradiotherapy. **Results:** R0 resection was achieved in 12 patients (75%). Neoadjuvant treatment did not increase surgical mortality or morbidity. Neoadjuvant regime was completed in planned extension in 7 patients (43%). In the rest of patients the intensity of chemotherapy has to be reduced due to hematological and gastrointestinal toxicity. **Conclusions:** Neoadjuvant chemoradiotherapy can lead to achievement of high rate of R0 resections. An optimal regime has to be found in new studies.

Key words: gastric cancer, preoperative chemoradiotherapy, tolerance, R0 resections

Úvod

Incidence karcinomu žaludku v České republice představovala podle údajů Národního onkologického registru z roku 1997 2020 nových případů. V téže roce zemřelo na tento nádor 1728 pacientů (1). Tato vysoká mortalita je způsobena nedostatečnými výsledky samotné chirurgické léčby. Pětileté přežití po kurativní resekcí je 52% u stadia T2N0M0, 47% u T3N0M0, 15% u T4N0M0. Uzlínové postižení představuje výrazný negativní prognostický faktor, s pětiletým přežitím 20% u N1 postižení a 10% u N2 postižení. Při pitvách se naleznou v 67% lokoregionální relapsy, v 41% peritoneální relapsy a v 22% se prokáží vzdálené metastázy (2). Dosažení lokoregionální kontroly je důležitým předpokladem úspěchu léčby. Úplné chirurgické odstranění nádoru s mikroskopicky negativními okraji resekce (R0 resekce) je rozhodující pro prognózu pacienta. Z toho vyplývá účelnost neoadjuvantní léčby, jejímž cílem je umožnění resekability původně inoperabilního tumoru nebo docílení R0 resekce u lokálně pokročilého, ale resekabilního onemocnění.

Předoperační radioterapii u karcinomu žaludku testovaly 4 prospektivní randomizované studie, 3 ruské a jedna čínská. Všechny prokázaly zlepšené přežití u pacientů s předoperační radioterapií (3,4,5,6). Nicméně pro metodologické problémy nejsou tyto studie jednoznačně přijímány v USA a západní Evropě. Slibné výsledky a akceptovatelná toxicita neoadjuvantní chemoradioterapie u karcinomu oesophagu a rekta a chemoradioterapie u neresekabilního či residuálního karcinomu žaludku (7,8,9,10) zvýšily zájem o neoadjuvantní chemoradioterapii karcinomu žaludku.

Na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové je předoperační chemoradioterapie u karcinomu žaludku používána od dubna 1999. V této práci chceme referovat o její toleranci a o efektu na dosažení R0 resekce.

Pacienti a metoda

Od dubna 1999 do listopadu 2001 jsme léčili neoadjuvantní chemoradioterapií celkem 16 pacientů. Z toho bylo 6 žen a 10 mužů. Medián věku byl 54,5 roku (27-70). Ve všech

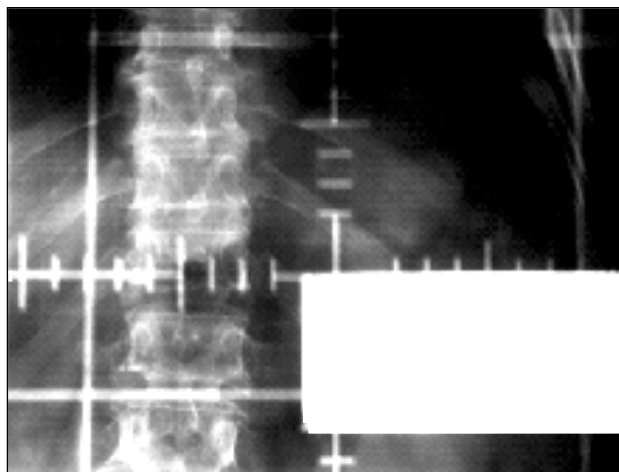
případech se jednalo o adenokarcinom. Jeden pacient byl ve stadiu T2N0, 6 ve stadiu T2N1, 6 pacientů bylo klasifikováno jako T3N1, jeden T4N0, jeden T4N1 a jeden T4N2.

Soubor byl vyhodnocen k 30.11.2001 s medianem sledování u žijících pacientů 5,5 měsíce (3 - 20).

Vstupní vyšetření zahrnovala anamnézu, fyzikální vyšetření, krevní obraz, biochemické vyšetření krve a moče, rentgen plic, ultrazvuk břicha, gastrokopii, spirální CT břicha s kontrastem, endosonografii a endobiopsii.

Neoadjuvantní léčba spočívala u 8 pacientů ze dvou třítydenních bezprostředně na sebe navazujících cyklů chemoterapie: 5 fluorouracil 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi den 1-21 a cisplatina 25 mg/m² dny 1,8, a 15. U 8 pacientů byl přidán ještě paclitaxel v dávkách 60 mg/m² dny 1, 8, a 15. Sedm pacientů dostávalo perorálně calcium folicum 3x denně 15 mg dny 1 - 21. Souběžně s druhým cyklem chemoterapie byla provedena radioterapie. Byla ozářována oblast žaludku a regionálních lymfatických uzlin ze dvou protilehlých individuálně tvarovaných polí izocentrickou technikou na lineárním akceleratoru 6 MV nebo 15 MV. Bylo aplikováno 15 frakcí po 2 Gy do izocentra (obr. č. 1). U 5 pacientů byla použita v kombinaci s radioterapií ultrazvuková hypertermie, aplikovaná do 3 hodin po ozáření, s teplotou 42 st C pod povrchem aplikátoru (Sonotherm 1000, Lapthermics Technologies Ing, USA). Byly aplikovány 1 - 4 ohřevy. Operace následovala do 14 dnů po ukončení chemoradioterapie. Sestávala z gastrektomie s lymfadenektomií, laparoskopie a laváže dutiny břišní. Resekát s lymfatickým blokem a cíleně odstraněné lymfatické uzliny byly histologicky vyšetřeny. Pacienti byli po ukončení léčby kontrolováni v 3 měsíčních intervalech, vyšetření zahrnovala anamnézu, fyzikální vyšetření, krevní obraz, biochemické vyšetření krve. Rentgen plic, ultrazvuk břicha, gastrokopie, spirální CT břicha, endosonografie a endobiopsie byly prováděny v šestiměsíčních intervalech.

Obr. č. 1: Ozařovací pole použita v neoadjuvantní chemoradioterapii karcinomu žaludku



Výsledky

Neoadjuvantní chemoradioterapie proběhla zcela bez komplikací u 7 pacientů (43%).

Radioterapii jen s 5 FU dokončili 3 pacienti a radioterapii bez konkomitantní chemoterapie 4 pacienti. Plánovanou radioterapii nedokončil 1 pacient. 1 pacient byl přerušen na 3 týdny.

Nejčastější komplikace byly hematologické a gastrointestinální. Leukopenie 2. stupně byla pozorována u 5 pacientů, 3. stupně u 2 a 4. stupně u 1 pacienta. Anémie 2. stupně se vyskytla u 6 pacientů.

Průjem 2. a 3. stupně se vyskytl u 3 pacientů, nevolnost a vomitus 2. stupně u 4 pacientů, stomatitis 3. a 4. stupně u 3 pacientů a nechutenství 3. stupně u 2 pacientů. Febrie 2. st se vyskytly u 5 pacientů.

Neoadjuvantní léčba nebyla spojena se zvýšeným výskytem operační morbidity.

RO resekce bylo dosaženo u 12 pacientů (75%). Čtyři pacienti byli inoperabilní. U žádného pacienta nedošlo k dosažení patologické kompletní odpovědi.

V době zhodnocení zemřeli 4 pacienti po 3,6, 15 a 12 měsících od diagnózy. 9 pacientů bylo bez známek tumoru, 3 pacienti byli naživu s tumorem.

Diskuse

Špatné výsledky samostatné chirurgické léčby u karcinomu žaludku vedou k zájmu o adjuvantní i neoadjuvantní léčebné postupy. Adjuvantní chemoterapie neprokázala zřetelný benefit ve studiích u pacientů s radikálně operovaným karcinomem žaludku (11). Slibnější se jeví neoadjuvantní postup. Předoperační samostatná radioterapie se osvědčila ve 4 randomizovaných studiích (3,4,5,6), které nicméně nejsou zcela akceptovány a dávky radioterapie nejsou ze současného pohledu dostatečně vysoké. Byla publikována řada studií fáze II se samostatnou předoperační chemoterapií (12,13,14,15,16). Bylo prokázáno, že předoperační chemoterapie může být podána bezpečně bez vzestupu operační morbidita a mortality. Množství R0 resekcí po předoperační chemoterapii se pohybuje od 60 do 80%. Nicméně role předoperační chemoterapie není u karcinomu žaludku stále vyjasněna (17) a probíhá hledání nových chemoterapeutických režimů s nižší toxicitou a výraznějším efektem ve srovnání s konvenčními režimy založenými na etoposidu, doxorubicinu, 5 fluorouracilu, cisplatině či mitomycinu C.

Kombinovaná chemoradioterapie má řadu teoretických výhod oproti každé z těchto metod použitých samostatně. Je dosaženo synergního účinku v ozářeném objemu a chemoterapie má šanci postihnout mikrometastázy i v oblastech mimo ozařovaná pole. Chemoradioterapie se s úspěchem uplatnila u některých některých gastrointestinálních tumorů, jako je karcinom rekta, anu, jícnu, pankreatu a v paliativní léčbě karcinomu žaludku. V současné době vypadají velmi nadějně předběžné výsledky studie INT 116, která randomizuje pacienty po kurativní resekci žaludku do ramene s adjuvantní konkomitantní chemoradioterapií a do ramene pouze sledovaného (18). V naší studii s předoperační chemoradioterapií jsme využili kombinace kontinuálně podávaného 5-fluorouracilu, cisplatinu a paclitaxelu. 5 fluorouracil a cisplatina jsou rutinně využívány pro své radiopotenciační vlastnosti (19). Paclitaxel prokázal radiosenzibilizující účinky ve studiích in vitro i in vivo (20,21,22) a byl s úspěchem použit v konkomitantním podání s radioterapií i u karcinomu žaludku (23). Do našeho multimodálního protokolu pro neoadjuvantní léčbu karcinomu žaludku jsme začlenili v některých případech i hypertermii, která potencuje efekt radioterapie zejména v hypoxických oblastech tumoru a byla již u karcinomu žaludku použita (3).

Je předčasné hodnotit přehled u našeho souboru. Bylo však prokázáno, že odpověď na neoadjuvantní léčbu umožňuje radikální chirurgickou resekci koreluje s délkou přežití (13). Relativně vysoké procento R0 resekcí v našem souboru se zdá být slibným faktorem z hlediska celkové prognózy.

Režim používaný v našem souboru je však limitován hematologickou a gastrointestinální toxicitou. Za její příčinu považujeme jeho celkovou délku. Na základě zhodnocení předběžných výsledků jsme přistoupili k jeho modifikaci. Nadále používáme režim sestávající z kontinuálního 5-fluorouracilu v dávkách 200 mg/m² dny 1 -

28, ciplatiny 25 mg/m² dny 1,8,15,22 a paclitaxelu v dávce 60 mg/m² dny 1,8,15,22. Konkomitantně je prováděna aktinoterapie s dávkou 20 x 2 Gy. Vzhledem k nejistotě o teplotě dosahované hypertermií v oblasti tumoru jsme ustoupili od této modalit.

Závěr:

Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u pacientů s karcinomem žaludku vede k vysokému procentu R0 resekcí. Je nutné nalézt optimální schéma ke zvýšení efektivity tohoto režimu.

Literatura

1. Mazanova V: Cancer Incidence 1997 in the Czech Republic. ÚZIS ČR, NOR ČR, Prague, 2000, 46.
2. Gunderson LL, Donohue JH, Bruch DA: Stomach. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE(eds): Clinical oncology. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, 1545 - 1585.
3. Shchepotin IB, Evans SRT, Chorny V: Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. Surg, Oncol.1994, 3: 37
4. Talaev M, Starinskij VV, Kovalev BN: Results of combined treatment of cancer of the gastric antrum and gastric body. Vopr Onkol 1990, 36: 1485
5. Kosse VA: Combined treatment of gastric cancer using hypoxic radiotherapy. Vopr Onkol 1990, 36: 1349
6. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB: Randomized clinical trial combination on the preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia (AGC) - report on 370 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998, 42: 929
7. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ: Combined 5- fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. Lancet 1969, 2: 865
8. Holbrook MA: Radiation therapy. Current concepts in cancer. Gastric cancer: treatment principles. JAMA 1974, 228: 1289
9. Schein PS, Novak J (for GITSG): Combined modality therapy (XRT - chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer. Cancer 1982, 49: 1771
10. Chevalier TL, Smith FP, Harter WK, Schein PC: Chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma. Semin Oncol 1985, 12: 46
11. Earte CC, Mazoun JA: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients. Revisiting a metaanalysis of randomised trials. Eur J Cancer 1999, 35: 1059
12. Ajani JA, Mayer RJ, Ora DM: Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 1993, 85:1839.
13. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, et al.: Response to neoadjuvant chemotherapy best predicts survival after curative resection of gastric cancer. Ann Surg 1999, 229: 303.
14. Leichman L, Silberman H, Leichman CG: Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. J Clin Oncol 1992,10: 1933.
15. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G: Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. J Clin Oncol 1996,14: 1818.
16. Kang YK, Choi DW, Im YH: A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. Proc ASCO 1996,15: 215.
17. Sandler A, Stein HJ, Fink V, Siewert JR: New therapy approaches in tumors of the upper gastrointestinal tract (oesophagus, stomach). Chirurg 2000, 71: 1447 - 1457.
18. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JF: Cancer of the Stomach. In: De Vita V T Jr, Hellman SC, Rosenberg SA (eds): Cancer. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001,1092 - 1121
19. Šlampa P: Konkomitantní radiochemoterapie solidních nádoru. KAP CZ, Brno, 2000,67.
20. Tishler RB, Schiff PB, Gerard CR, Hall EJ: A novel radiation sensitizer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992, 22: 613 - 617
21. Gerard CR, Jones JM, Schiff PB: Taxol and radiation. Monogr Natl Cancer Inst 1993, 15: 89 - 94
22. Choy H., Akerly W, Safran H, Clark J, Rege V, Papa A, Glantz M, Puthawala Y, Soderberg C, Leone L.: Phase I trial of outpatient weekly paclitaxel and concurrent radiation therapy for advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1994,12: 2682 - 2686
23. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ, Akerman P: Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 46: 889 - 894