

مقاله آموزشی

نقش درمان‌های نئوادجوانت و ادجوانت در برخورد با آدنوکارسینوم کاردیا و

اتصال مری - معده

دکتر غلامرضا احتجاب*

سرطان‌های مری و معده در تمام دنیا از جمله معضلات بزرگ سیستم‌های بهداشتی و درمانی محسوب می‌شوند. این دو سرطان به شدت مرگبار بوده (۸۵٪ میزان مرگ و میر در سرطان مری و ۷۵٪ در سرطان معده) و اغلب در مراحل پیشرفته کشف می‌شوند.^۱

سرطان‌های ناحیه اتصال مری به معده (Esophagoastric Junction) یا EGJ از جمله نقاط آناتومیک می‌باشند که در سه دهه گذشته در جوامع غربی بروز آدنوکارسینوما در آنها رشد چشمگیری داشته است (تصویر ۱). در تمام دنیا، SCC سرطان غالب مری می‌باشد در حالی که در کشورهای غربی آدنوکارسینوما به عنوان شایعترین سرطان جایگزین SCC شده است.^۲ در ایران نیز سرطان معده شایعترین سرطان در بین آقایان بوده و حداقل در سطح کلینیک، به نظر می‌رسد با تغییر الگوهای تغذیه‌ای و سبک زندگی در ایران سرطان ناحیه EGJ در حال پیشی گرفتن از تومورهای دیستال معده و تومورهای میانی ناحیه مری باشد.^۳ آدنوکارسینوم ناحیه EGJ از نظر اپیدمیولوژیک، اتیولوژیک، پاتوژنز و سیر بالینی با تومورهای ناحیه دیستال معده متفاوت بوده و بسیار مهاجم‌تر و مرگبارتر می‌باشد تا آنجائیکه بسیاری از صاحب نظران این بیماری را یک بیماری کاملاً منحصر بفرد و مجزا در نظر می‌گیرند.^۴

فلسفه پیدایش درمان قبل و بعد از جراحی

هرچند جراحی نقش عمده و اساسی در درمان سرطان ناحیه EGJ ایفا می‌کند، اما باید به خاطر داشت که جراحی به تنهایی، حتی در موارد مارژین منفی (R0) نتایج رضایت بخشی به همراه نداشته و این نتایج نامطلوب پژوهشگران را بر آن داشته تا به دنبال روش‌های درمانی ترکیبی قبل (نئوادجوانت) و بعد از جراحی (ادجوانت) باشند.

علیرغم گذشت بیش از سه دهه از آغاز اولین کوشش‌ها در این زمینه، هنوز درمان استاندارد در این مورد به عنوان بهترین روش کشف نشده و همچنان تحقیق در این زمینه در کانون توجهات قرار دارد.^۶ درمان‌های ادجوانت اغلب به صورت شیمی درمانی ترکیبی و یا کمورادیاسیون قبل و یا بعد از جراحی می‌باشد که در این مقاله مورد توجه قرار خواهند گرفت.

نویسنده: پاسخگو: دکتر غلامرضا احتجاب

تلفن: ۸۸۱۹۳۷۹۵

E-mail: ghr_eht@yahoo.com

* متخصص رادیوتراپی - انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، بیمارستان گاندی

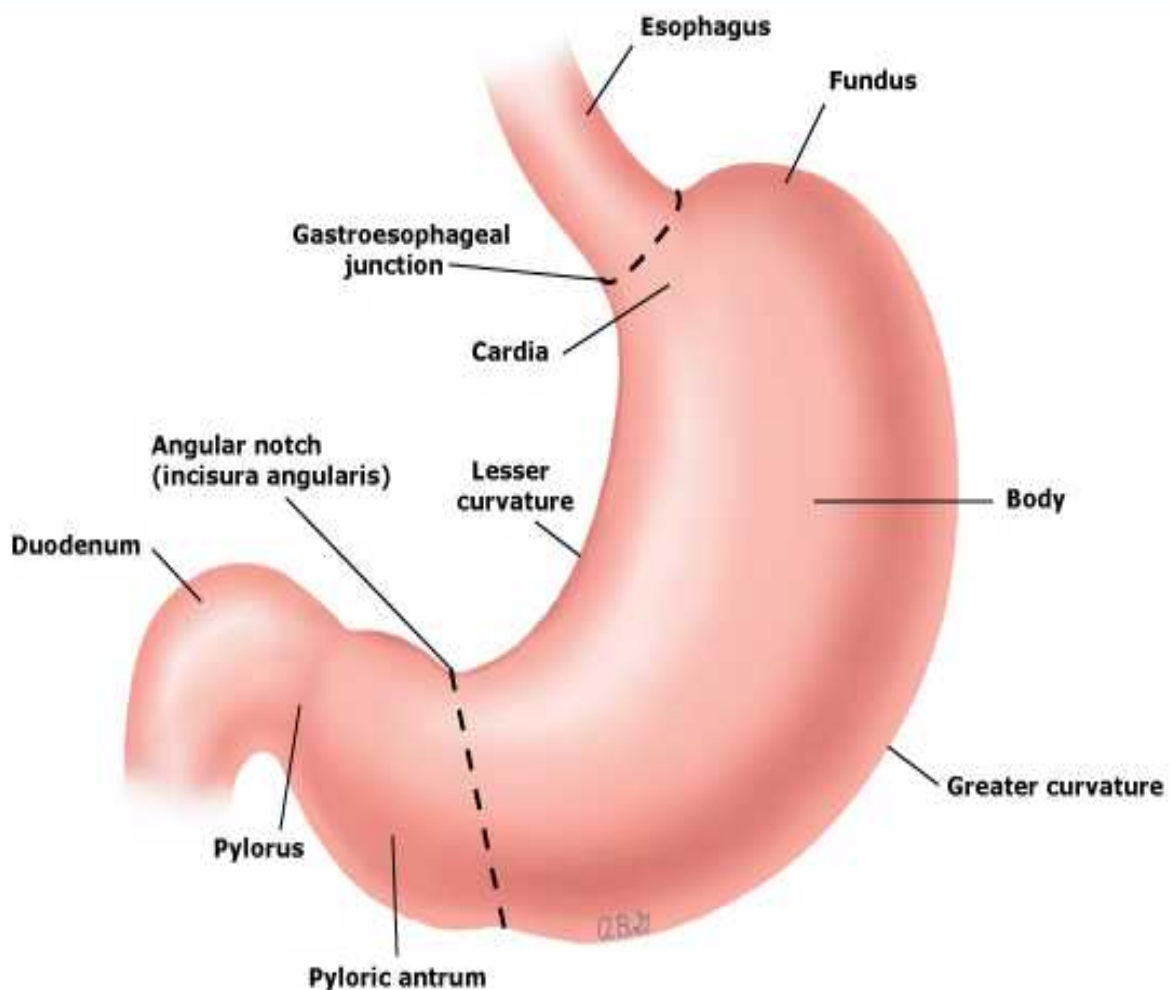
تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۰۴/۰۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۰۲

ارزیابی قبل از درمان و مرحله‌بندی (Staging)

آخرین نسخه مرحله‌بندی AJCC (7th Edition) (American Joint Committee on Cancer) تومورهای ناحیه EGJ را ضایعاتی تعریف می‌کند که در ناحیه EGJ و یا در ناحیه کاردیای معده و در فاصله ۵ سانتیمتری از EGJ قرار گرفته و یا گسترش به EGJ و یا مری داشته باشند.^۷

Parts of the stomach



This drawing shows the parts of the anterior surface of the stomach. The body of the stomach is separated from the pyloric part by an oblique line which extends from the angular notch (incisura angularis) on the lesser curvature to the greater curvature.

جدول ۱- سرطان‌های EGJ در حال حاضر همانند سرطان‌های مری مرحله بندی (Staging) می‌شوند

TNM staging of esophageal and esophagogastric junction (EGJ) adenocarcinoma

Primary tumor (T) ^a				
IX	Primary tumor cannot be assessed			
IU	No evidence of primary tumor			
Tis	High-grade dysplasia†			
T1	Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa			
T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae			
T1b	Tumor invades submucosa			
T2	Tumor invades muscularis propria			
T3	Tumor invades adventitia			
T4	Tumor invades adjacent structures			
T4a	Resectable tumor invading pleura, pericardium, or diaphragm			
T4b	Unresectable tumor invading other adjacent structures, such as aorta, vertebral body, trachea, etc.			
Regional lymph nodes (N) ^Δ				
NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed			
N0	No regional lymph node metastasis			
N1	Metastasis in 1-2 regional lymph nodes			
N2	Metastasis in 3-6 regional lymph nodes			
N3	Metastasis in seven or more regional lymph nodes			
Distant metastasis (M)				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
Histologic grade (G)				
GX	Grade cannot be assessed - stage grouping as G1			
G1	Well differentiated			
G2	Moderately differentiated			
G3	Poorly differentiated			
G4	Undifferentiated - stage grouping as G3 squamous			
Anatomic stage/prognostic groups				
Adenocarcinoma carcinoma				
Stage	T	N	M	Grade
0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X
IA	T1	N0	M0	1-2, X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1, 2, X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3	N0	M0	Any
	T1-2	N1	M0	Any
IIIA	T1-2	N2	M0	Any
	T3	N1	M0	Any
	T4a	N0	M0	Any
IIIB	T3	N2	M0	Any
IIIC	T4a	N1-2	M0	Any
	T4b	Any	M0	Any
	Any	N3	M0	Any
IV	Any	Any	M1	Any

Note: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification.

^a At least maximal dimension of the tumor must be recorded and multiple tumors require the T(m) suffix.

[†] High-grade dysplasia (HGD) includes all noninvasive neoplastic epithelia that was formerly called carcinoma in situ, a diagnosis that is no longer used for columnar mucosae anywhere in the gastrointestinal tract.

^Δ Number must be recorded for total number of regional nodes sampled and total number of reported nodes with metastasis.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer, New York, Inc.

تشخیص سرطان ناحیه EGJ یا کاردیا معمولاً با یک بیوپسی آندوسکوپیک به اثبات می‌رسد. ارزیابی و مرحله‌بندی متعاقباً با انجام یک سی‌تی اسکن اسپیرال شکم و لگن و توراکس با کنتراست وریدی صورت می‌گیرد. بیمارانی که در ارزیابی سی‌تی اسکن متاستاتیک گزارش نشده‌اند، جهت ارزیابی لوکورژیونال تحت اولتراسونوگرافی آندوسکوپیک (EUS) قرار می‌گیرند.^۸ توصیه می‌شود بیمارانی که تحت EUS و سی‌تی اسکن قرار گرفته‌اند و کاندید مناسبی جهت جراحی محسوب می‌شوند، قبل از جراحی تحت PET/CT Scan قرار گرفته و در صورت وجود ضایعات مشکوک در PET از آنها بیوپسی گرفته شده تا بیمار تحت عمل جراحی غیر ضروری (در صورت متاستاتیک بودن) قرار نگیرد.^۹

در مورد نقش لاپاروسکوپی تشخیصی در مورد کانسر کاردیا و EGJ اتفاق نظر خاصی وجود ندارد ولی به طور کلی توصیه می‌شود، بیماران قابل جراحی T3 - T4 و یا بیمارانی که در آنها شک به متاستاز اینتراپریتونئال وجود دارد تحت لاپاراسکوپی قرار گیرند.^{۱۰}

همانگونه که اشاره شد هر چند جراحی و رزکسیون تومور پیش نیاز درمان و جزء لا ینفک آن می‌باشد،^{۱۱} ولی به تنهایی نتایج طولانی مدت مطلوبی (حتی در موارد رزکشن R0) به همراه نداشته و توصیه می‌گردد بیمار با مرحله T2 یا مراحل بالاتر و در موارد مثبت بودن غدد لنفاوی در آدنوکارسینوم EGJ تحت درمان‌های تکمیلی (ادجوانت و نئوادجوانت) قرار گیرد. بهترین مدالیته درمانی هنوز به درستی تعریف نشده و فواید نسبی کموتراپی پری اوپراتیو در مقایسه با کمورادیاسیون پری اوپراتیو (نئوادجوانت) در مقایسه با جراحی اولیه و کمورادیاسیون یا کموتراپی بعد از جراحی (ادجوانت) مورد اختلاف نظر می‌باشد.

اما در مورد ضایعات EGJ به طور کلی توصیه می‌شود، اکثر بیماران تحت درمان نئوادجوانت قرار گیرند. در موارد ضایعات T1/T2 N0 و در مواردی که بیمار توان درمان‌های نئوادجوانت را نداشته باشد، توصیه می‌گردد بیمار ابتدا تحت عمل جراحی رزکسیون تومور قرار گیرد.^{۱۲} هرچند بررسی‌های موجود نشان می‌دهد که درمان نئوادجوانت در ضایعات T1/T2 N0 به طور فزاینده در حال استفاده است، اما شواهد موجود به نفع بهبود بقاء به دنبال درمان نئوادجوانت در این بیماران نمی‌باشد.^{۱۳} در مورد ضایعات T3 یا مثبت بودن غدد لنفاوی در آدنوکارسینومای کاردیا یا EGJ بر اساس نتایج مطالعه German POET توصیه می‌شود، بیمار تحت کمورادیاسیون نئوادجوانت (Preoperative) قرار گیرد (تا شیمی درمانی پری اوپراتیو).^{۱۵} البته به شرط اینکه بیمار شرایط فیزیکی مطلوب داشته باشد.

مطالعه آلمانی German POET تنها پژوهشی است که در آن نقش کمورادیاسیون نئوادجوانت در مقابل کموتراپی قبل از عمل در آدنوکارسینوم EGJ به عنوان یک بیماری مجزا مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعه ۱۲۶ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم دیستال مری، کاردیای معده و EGJ در دو گروه کموتراپی نئوادجوانت و کمورادیاسیون قبل از عمل مورد مقایسه قرار گرفته و نتایج بیانگر بهبود بقاء و سایر اهداف درمانی در گروه کمورادیاسیون قبل از عمل می‌باشد.^{۱۵}

کموتراپی پری اوپراتیو (قبل و بعد از جراحی) نیز یک روش قابل قبول است که بیشتر در رفرنس‌های اروپایی توصیه شده و در رفرنس‌های آمریکایی بیشتر در مواردی که بیمار توان تحمل کمورادیاسیون (تری مودالیته) را نداشته و یا ظن قوی به متاستاز پنهان وجود دارد توصیه می‌گردد. این توصیه بر اساس نتایج مطالعه MAGIC Trail و مطالعه فرانسوی FNLCC/FFCD عنوان شده و رژیم‌های شیمی درمانی مورد استفاده بر پایه Platinum و فلوتوروراسیل می‌باشد.^{۱۷}

در مطالعه اروپایی MAGIC نقش کموتراپی قبل از عمل با رژیم (Epirubicin- Cisplatin-5FU) در مقابل جراحی تنها در ۵۰۳ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده، EGJ و دیستال مری مورد مطالعه قرار گرفته و نتایج بیانگر بهبود قابل توجه در Overall Survival, Progression Free Survival می‌باشد. نتایج این مطالعه به قدری مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته که موجب شده عده‌ای نقش کمورادیاسیون در درمان سرطان معده را کلاً زیر سوال ببرند.^{۱۶}

مفید بودن درمان نئوادجوانت در مورد ضایعات T1-T2 N0 به درستی روشن نیست و توصیه می‌شود این بیماران از ابتدا تحت عمل جراحی قرار گیرند. بیمارانی که امکان جراحی در آنها وجود ندارد، می‌توانند از کمورادیاسیون جهت درمان قطعی (Definitive) بهره‌مند گردند.

در رادیوتراپی این بیماران می‌بایست از تکنیک‌های به روز و حداقل از تکنیک‌های سه بعدی و کانفورمال استفاده شود تا به این ترتیب دوز اشعه دریافتی بافت مجاور و حیاتی به حداقل رسیده و بافت هدف دوز درمانی کافی اشعه را دریافت کند. دوز اشعه توصیه شده ۴۰ ۵۰ در ۲۸ جلسه بدون توجه به رژیم کموتراپی می‌باشد.

در تکنیک‌های کانفورمال سه بعدی از تصاویر سی تی اسکن برای طراحی درمان استفاده شده و ارگان‌های در معرض خطر همچون قلب، نخاع، ریه با دقت تعیین و Dose-Volume Histogram در مورد تک تک آنها به ترسیم می‌شود. انتخاب‌های درمانی جهت کموتراپی همزمان در کمورادیاسیون نئوآدجوانت عبارتند از دو کورس کموتراپی با رژیم Cisplatin-5fu بر اساس مطالعه CALGB9781 یا رژیم Carboplatin-Paclitaxel هفتگی با دوز کم بر اساس مطالعه Dutch CROSS می‌باشد.^{۱۹،۱۸} با توجه به نتایج حاصله از این مطالعات به نظر می‌رسد استفاده از رژیم مطالعه Dutch CROSS ارجح باشد.

مطالعه هلندی CROSS بزرگترین مطالعه در نوع خود بوده و در آن ۳۶۳ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم قابل رزکسیون مری و EGJ به صورت راندوم به دو گروه کمورادیاسیون قبل از جراحی و جراحی تنها تقسیم شده‌اند. در این مطالعه جهت کموتراپی همزمان از رژیم Paclitaxel-Carboplatin هفتگی با دوز کم استفاده شده و در آن کمورادیاسیون قبل از عمل موجب بهبود قابل توجه Overall survival شده است.^{۱۸}

توصیه می‌شود حداقل ۴ هفته پس از پایان کمورادیاسیون بیمار تحت PET/CT Scan مجدد قرار گرفته و در صورت بروز ضایعات جدید از آنها بیوپسی تهیه شود و در صورت اثبات ضایعات متاستاتیک از جراحی صرف نظر گردد.

باید توجه داشت که رزکسیون جراحی بخش اساسی و لاینفک درمان آدنوکارسینوم GEJ بوده و کمورادیاسیون به عنوان درمان قطعی و انتخاب دوم تنها در بیمارانی مطرح می‌باشد که امکان جراحی در آنها (با توجه به شرایط نامطلوب فیزیکی) وجود ندارد.

در مورد بیمارانی که قبل از جراحی تحت شیمی درمانی قرار گرفته‌اند، توصیه می‌شود بر اساس مطالعه MAGIC کموتراپی آنها ادامه یافته و تحت کمورادیاسیون قرار نگیرند.

در مورد بیمارانی که تحت عمل جراحی آدنوکارسینومای EGJ قرار گرفته و مارژین مثبت دارند، NCCN توصیه می‌کند که این بیماران تحت کمورادیاسیون ادجوانت با داروهای حاوی فلوروپیریمیدین قرار گیرند.^{۲۰} در مورد بیماران با مارژین منفی و گره لنفاوی مثبت NCC توصیه می‌نماید، بیمار تحت کموتراپی تنها قرار گیرد. در مورد بیمارانی که از ابتدا تحت عمل جراحی قرار گرفته و درمان نئوآدجوانت دریافت نکرده‌اند، توصیه می‌شود در صورت وجود مارژین مثبت و غدد لنفاوی مثبت و تومور با مرحله T3 یا بالاتر تحت کمورادیاسیون ادجوانت قرار گیرند. در صورت عدم تحمل کمورادیاسیون از سوی بیمار توصیه می‌شود این بیماران تحت کموتراپی به تنهایی قرار گیرند.

پیگیری بیمار

توصیه می‌شود پس از پایان جراحی و درمان‌های نئوآدجوانت و ادجوانت بیمار در دو سال اول هر سه تا شش ماه تحت معاینه بالینی و اخذ شرح حال قرار گرفته و در ۳ تا ۵ سال آینده هر شش تا دوازده ماه ویزیت شود. آزمایش‌های کامل خون (CBC) و تست‌های بیوشیمیایی و تصویربرداری رادیولوژیست و آندوسکوپی در صورت داشتن اندیکاسیون بالینی درخواست می‌شود.

نتیجه‌گیری

آدنوکارسینوم EGJ در سه دهه گذشته در جوامع غربی رشدی انفجاری داشته و احتمالاً این تغییر در آینده‌ای نه چندان دور در جامعه ایرانی با توجه به تغییر الگوهای تغذیه‌ای و سبک زندگی قابل مشاهده خواهد بود. اساس درمان آدنوکارسینوم EGJ مبتنی بر جراحی است، ولی جراحی به تنهایی حتی در صورت مارژین منفی نتایج مطلوب به همراه نداشته است. شواهد موجود بیانگر بهبود بقاء بیمار و کنترل لوکال بیماری با بکارگیری کموتراپی و کمورادیاسیون پری اپراتیو می‌باشد. آخرین مطالعات موجود بیانگر برتری نسبی نتایج درمانی در کمورادیاسیون قبل از عمل در مقایسه با کموتراپی پری اپراتیو، در آدنوکارسینوم EGJ می‌باشد.

References:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69.
2. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049.
3. www.ncii.ir
4. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1.002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000, 232: 35.
5. Meier I, Merkel S, Papadopoulos T, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the pattern of metastatic lymph node dissemination as a rationale for elective lymphatic target volume definition. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1408.
6. Tepper JE, O'Neil B. Transition in biology and philosophy in the treatment of gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 836.
7. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge S, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York, 2010.
8. Barbour AP, Rizk NP, Gerdes H, et al. Endoscopic ultrasound predicts outcomes for patients with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 593.
9. Erhunmwunsee L, Englum BR, Onaitis MW, et al. Impact of pretreatment imaging on survival of esophagectomy after induction therapy for esophageal cancer: who should be given the benefit of the doubt?: esophagectomy outcomes of patients with suspicious metastatic lesions. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1020.
10. Hori Y, SAGES Guidelines Committee. Diagnostic laparoscopy guidelines: This guideline was prepared by the SAGES Guidelines Committee and reviewed and approved by the Board of Governors of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), November 2007. *Surg Endosc* 2008; 22: 1353.
11. Crabtree TD, Kosinski AS, Puri V, et al. Evaluation of the reliability of clinical staging of T2 N0 esophageal cancer: a review of the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 382.
12. Rice TW, Mason DP, Murthy SC, et al. T2N0M0 esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 317.
13. Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Induction therapy does not improve survival for clinical stage T2N0 esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1195.
14. Paulson EC, Ra J, Armstrong K, et al. Underuse of esophagectomy as treatment for resectable esophageal cancer. *Arch Surg* 2008; 143: 119.
15. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851.
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11.
17. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715.
18. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074.
19. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1086.
20. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725.