

دو فصلنامه طب جنوب

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال پنجم، شماره ۱، صفحه ۴۰-۳۶ (شهریور ۱۳۸۱)

مقایسه پرتو درمانی و شیمی درمانی توام با پرتو درمانی در درمان تومورهای سلول سنگفرشی سرو گردن

دکتر احمد مصلائی^{۱*}، دکتر محمد حسن لاری زاده^۱، دکتر محمد جواد ثعلبیان^۱، دکتر شاپور امیدواری^۱،
دکتر محمد محمدیان پناه^۱، دکتر نیلو فر احمد لو^۱، دکتر جعفر احمدی کهنعلی^۲

^۱ استادیار پرتو درمانی و آنکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
^۲ دستیار پرتو درمانی و آنکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

مقدمه: تومورهای سلول سنگفرشی شایعترین تومور ناحیه سر و گردن می باشند. بر اساس مرحله بیماری، در درمان این تومور ها از پرتودرمانی و یا جراحی استفاده می شود. به منظور بهبود نتایج درمانی، اضافه کردن شیمی درمانی به پرتو درمانی مورد توجه قرار گرفته است. اما کارایی این روش هنوز مورد اختلاف نظر است. هدف از این پژوهش مقایسه پاسخ به درمان و عود تومور بین دوروش پرتودرمانی توام با شیمی درمانی و پرتودرمانی به تنهایی بود.

مواد و روش کار: این کارآزمایی بالینی بر روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به تومور سلول اسکواموس سر و گردن که به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند انجام شد. یک گروه تحت پرتودرمانی قرار گرفتند (۷۵ بیمار) و گروه دیگر علاوه بر پرتو درمانی، سیس پلاتین (۱۰۰ mg/m²) و ۵-فلور و اوراسیل (۷۵۰ mg/m²)، هم دریافت کردند (۷۵ بیمار). شیمی درمانی هر سه هفته یکبار تکرار شد. پرتو درمانی به صورت سنتی (۲ گری در هر بار و ۵ بار در هفته)، با دوز کلی ۷۰-۵۰ گری داده شد.

نتایج: پاسخ اولیه در ۶۹/۴٪ بیماران گروه پرتو درمانی و ۸۵/۷٪ بیماران گروه پرتودرمانی و شیمی درمانی دیده شد (P = ۰/۰۳۱). عود تومور (به صورت موضعی، منطقه ای یا مناساز دور دست) در ۴۶/۷٪ از بیمارانی که تحت پرتودرمانی قرار گرفتند، اتفاق افتاد. در گروه دیگر این میزان، ۲۶/۲٪ بود (P = ۰/۰۱۲). میانگین فاصله زمانی بین اتمام درمان و بروز عود در دو گروه به ترتیب، ۸/۵۷ ماه و ۷/۱۷ ماه بود (P = ۰/۴۸). نتیجه گیری: اضافه کردن رژیم شیمی درمانی شامل سیس پلاتین و ۵-فلور و اوراسیل به پرتو درمانی، باعث افزایش میزان پاسخ به درمان و کاهش موارد عود در تومورهای سلول اسکواموس سر و گردن می شود.^۱

واژگان کلیدی: تومورهای سلول سنگ فرش، شیمی درمانی، پرتو درمانی، سر و گردن

مقدمه

تومورهای سلول سنگفرشی ناحیه سر و گردن، مجموعه ناهمگونی از تومورها را شامل می شود، که از لحاظ سیر طبیعی و پاسخ به درمان متفاوت هستند. در انتخاب شیوه درمان، عواملی از قبیل محل تومور، گسترش موضعی تومور، حفظ عملکرد عضو درگیر، حفظ زیبایی و عوارض ناشی از درمان در نظر گرفته می شود (۱). به طور کلی در سرطانهایی که در مرحله اولیه هستند (T_1 , T_2)، پرتودرمانی یا جراحی انجام می گیرد و نتیجه این دو روش از لحاظ کنترل موضعی و میزان بقا یکسان می باشد (۲). در مراحل پیشرفته تر معمولاً از جراحی و پرتودرمانی، با هم استفاده می شود و بیمارانی که به دلایلی برای جراحی مناسب نیستند، فقط تحت پرتودرمانی قرار می گیرند (۳-۱). نقش اصلی شیمی درمانی به صورت تسکینی در موارد عود یا متاستاز می باشد (۲). علیرغم این درمانهای رایج، ۵۰ درصد از بیماران (در ضایعات T_3 , T_4 بیش از ۵۰ درصد) دچار عود موضعی خواهند شد و در ۳۰ درصد بیماران در طول بیماری متاستاز اتفاق خواهد افتاد. ۱۰ درصد بیماران در هنگام مراجعه متاستاز دارند و میزان متاستاز دوردست در اتوپسی ها، ۴۰ تا ۵۰ درصد گزارش شده است. میزان بقاء کلی برای بیمارانی که تومور آنها کامل برداشته شده است، ۴۰ درصد بوده است (۲، ۵). با توجه با این نتایج ضعیف، درمان ترکیبی به صورت تجویز شیمی درمانی با جراحی یا پرتودرمانی، به منظور بهبود میزان بقاء و کنترل موضعی و کاهش متاستاز دوردست، در کارآزمایی های بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. اما نتایج این کارآزمایی ها متناقض می باشد (۲). این مطالعه جهت مقایسه دو روش شیمی درمانی توأم با پرتودرمانی و پرتودرمانی تنها در درمان تومورهای سلول سنگفرشی سر و گردن انجام شد.

مواد و روشها

www.SID.ir در آزمایش بالینی روی ۱۵۰ بیمار (۷۷/۴ درصد مرد

۳۲/۶ درصد زن) مبتلا به تومور سلول سنگفرشی سر و گردن، که با تشخیص قطعی آسیب شناسی به بخش پرتودرمانی مراجعه کردند، انجام شد. ابتدا از کلیه بیماران بررسی های آزمایشگاهی، شامل: شمارش کامل خون محیطی، ازت اوره خون و کراتین خون، آزمایش عملکرد کبدی، سدیم و پتاسیم، گرافی ساده از قفسه سینه و MRI یا سی تی اسکن از ناحیه سر و گردن به عمل آمد. سی تی اسکن ریه و مغز و اسکن رادیواکتیو استخوان و سونوگرافی کبد جهت تعیین متاستاز در بیماران علامت دار انجام شد. معیارهای خروج از طرح عبارت بودند از متاستاز کبدی، ریوی، مغز و استخوان و نارسایی کلیوی. سپس بیماران بصورت تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند:

گروه اول (۷۵ بیمار) تحت پرتودرمانی و گروه دوم (۷۵ بیمار) تحت پرتودرمانی و شیمی درمانی توأم قرار گرفتند. جهت پرتودرمانی از کبالت ۶۰ و دوز ۷۰۰۰-۵۰۰۰ سانتی گری، بر اساس محل تومور و مرحله بیماری استفاده شد. بعد از دریافت ۴۶۰۰ سانتی گری، طناب نخاعی از میدان درمان خارج می شد. رژیم شیمی درمانی در گروه دوم شامل: سیس پلاتین (100 mg/m^2) و ۵-فلورواوراسیل (750 mg/m^2) هر سه هفته یکبار و برای ۶ دوره بود. پس از درمان بیماران به مدت ۲۴-۶ ماه (میانگین ۱۰ ماه) پیگیری شدند. تعیین پاسخ به درمان (کامل یا نسبی) و عود بیماری بر اساس معاینه، شرح حال، بررسی های تصویر نگاری و نمونه گیری از محل اولیه انجام پذیرفت. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون دقیق فیشر Fisher's Exact test و آزمون T مستقل Independent T test استفاده شد. سطح معنی دار آماری $\alpha \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

مرحله بیماری و محل اولیه تومور بیماران (۱۰۱ مرد و ۴۹ زن) در جدول (۱) نمایش داده شده است. میانگین سنی بیماران (۸۰ - ۱۷) ۵۸ سال بود. در جدول (۲)،

میزان پاسخ به درمان (کامل و نسبی) و عود تومور در دو گروه درمانی مقایسه شده است. (موضعی، گره لنفاوی گردن و متاستاز دوردست)

جدول ۱ - مشخصات بیماران از لحاظ مرحله بیماری و محل تومور

مرحله بیماری :	
۷۰ (۴۶/۶) *	T ₁ -T ₂
۸۰ (۵۳/۴)	T ₃ , T ₄
۸۲ (۵۴/۷)	N ₀
۶۸ (۴۵/۳)	N ₁₋₃
محل تومور :	
۶۰	حنجره
۱۷	هیپوفارنکس
۳۷	نازوفارنکس
۲۴	حفرة دهان
۱۲	سینوس ها و حفرة بینی

* مقادیر بصورت (%) تعداد می باشند.

میزان پاسخ به درمان در گروه پرتودرمانی و شیمی درمانی توأم به طور معنی داری بیشتر از گروه پرتودرمانی بود (p=۰/۰۳۱). در کل بیماران و در گروه پرتودرمانی، میزان پاسخ به درمان در زنان بیشتر از مردان بود. (به ترتیب p=۰/۰۱۲ و p=۰/۰۱۴). اما تفاوت جنسی در گروه شیمی درمانی و پرتودرمانی توأم از لحاظ پاسخ به درمان، معنی دار نبود.

جدول ۲ - مقایسه فراوانی مطلق (ونسبی) نتایج درمانی در گروههای مورد مطالعه

نتایج درمان	پرتو درمانی	پرتودرمانی و شیمی درمانی	کل بیماران
پاسخ به درمان:			
	۵۲ (۶۹/۴)	۶۲ (۸۵/۷)	۱۱۴ (۷۶/۴)
عود: کل موارد عود	۳۵ (۴۶/۷)	۱۹ (۲۵/۳)	۵۴ (۳۶)
موضعی	۱۵ (۴۲/۸۵)	۷ (۳۶/۸۴)	۲۲ (۴۰/۷)
گره لنفاوی	۱۲ (۳۴/۲۸)	۶ (۳۱/۵۷)	۱۸ (۳۳/۴)
متاستاز دور دست	۸ (۲۲/۸۵)	۶ (۳۱/۵۷)	۱۴ (۲۵/۹)

* مقادیر بصورت (%) تعداد می باشند

مذکور هیچ تأثیری در بهبود پاسخ به درمان نسبت به پرتودرمانی به تنهایی نداشت (۹).

در مطالعه ما میزان عود در گروه پرتودرمانی و شیمی درمانی به طور معنی داری کمتر از پرتودرمانی تنها بود (۲٪ در مقابل ۴۶/۷٪) در مطالعه ای که بر روی تومورهای پیشرفته موضعی نازوفارینکس انجام پذیرفت، میزان عود در گروه پرتودرمانی تنها ۳۳٪ و در گروه پرتودرمانی و شیمی درمانی توأم با رژیم سیس پلاتین و ۵-فلوروراسیل ۱۰٪ بود (۱۰) در مطالعه دیگری که بر روی تومورهای پیشرفته موضعی سر و گردن انجام شد در مدت ۵ سال، ۳۵٪ بیمارانی که شیمی درمانی توأم دریافت کردند دچار عود موضعی منطقه ای شدند (۷).

در مورد نقش شیمی درمانی همزمان با پرتودرمانی در افزایش میزان بقا، نتایج مطالعات مختلف، متناقض است. در این بررسی، به علت کوتاه بودن مدت پیگیری بیماران، میانگین میزان بقا قابل اندازه گیری نبود.

در گزارشی که آرماند (Armand) و همکارانش با بررسی نتایج چند کارآزمایی بالینی ارابه دادند، نقش شیمی درمانی در افزایش میزان بقا مورد سؤال است. در این گزارش پیشنهاد شده است که در بیمارانی که از لحاظ عود موضعی یا متاستاز دوردست در معرض خطر بالا هستند، بهتر است از رژیم پرتودرمانی و شیمی درمانی توأم بهره جست (۵).

بر اساس مطالعه حاضر می توان نتیجه گیری نمود که شیمی درمانی توأم با پرتو درمانی در تومورهای سر و گردن کنترل موضعی تومور را افزایش داده و عود بیماری را کاهش می دهد. ولی همانطور که در مطالعات دیگر هم به آن اشاره شده است، تا زمانی که نقش شیمی درمانی در افزایش میزان بقا به اثبات نرسد، درمان ترکیبی فقط باید به صورت کارآزمایی بالینی در درمان این تومورها انجام پذیرد.

میزان عود در گروه پرتودرمانی به طور معنی داری بیشتر از گروه پرتودرمانی و شیمی درمانی توأم بود ($p=0/012$). ارتباط معنی داری بین میزان عود و جنسیت بیماران وجود نداشت.

ارتباط معنی داری بین میانگین سنی بیماران و پاسخ به درمان و عود تومور در گروههای درمانی وجود نداشت. میانگین فاصله زمانی بین پایان درمان و بروز عود در گروه پرتودرمانی، $8/57 \pm 8/77$ ماه و در گروه پرتودرمانی و شیمی درمانی $6/36 \pm 7/17$ ماه بود که تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت.

بحث

نتایج ضعیف پرتودرمانی و جراحی در درمان تومورهای سر و گردن باعث شده است که روشهای جدید درمانی مورد توجه قرار بگیرد. یکی از این روشها استفاده از شیمی درمانی و پرتودرمانی ترکیبی بوده است. هدف از افزودن شیمی درمانی به پروتکل درمانی، افزایش کنترل موضعی و منطقه ای، کاهش متاستاز دوردست و افزایش میزان بقا می باشد. چنین تصور می شود که شیمی درمانی همزمان با پرتودرمانی باعث تأخیر در ترمیم سلولهای صدمه دیده ناشی از پرتودرمانی، افزایش حساسیت تومور به پرتودرمانی، از بین بردن متاستازهای مخفی و در نهایت افزایش میزان بقا شود (۷).

نتایج این مطالعه نشان می دهد که افزودن سیس پلاتین و ۵-فلوروراسیل به پرتودرمانی باعث افزایش میزان پاسخ به درمان نسبت به پرتودرمانی تنها می شود ($85/7\%$ در مقابل $69/4\%$). در مطالعه ای که توسط فونتیزیل Fountiziles و همکاران (۱۹۹۴) بر روی تومورهای پیشرفته موضعی سر و گردن انجام پذیرفت، استفاده از پرتودرمانی همزمان با سیس پلاتین و ۵-فلوروراسیل باعث بهبود کنترل موضعی شد. بطوریکه میزان پاسخ به درمان به صورت کامل و نسبی به ترتیب ۷۲٪ و ۱۰٪ بود (۸). در مطالعه دیگر که توسط آلدشتین Adelstein و همکاران (۲۰۰۰) انجام شد، افزودن شیمی درمانی با رژیم

REFERENCES:

1. Shtantz SP, Harrison IB, Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In: Cancer: principles & practice of oncology. 6th ed. Philadelphia: T. Devita, 2001, 796-860.
2. Stupp R, Weichselbaum RR. Combined modality therapy of head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 349-58.
3. Suntharlingam M, Haas ML, Conley BA, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced sec of the head and neck. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 2000; 47: 49-56.
4. Vokes EE, Haraf DJ, Panje WR, et al. Hydroxy urea with concomitant radiotherapy in head and neck cancer. *Semin Oncol* 1992; 19: 53-58.
5. Armand JP, Couteau C. Chemotherapy in head and neck cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31: 819-22.
6. Chan ATC, Teo PML, Negan RK, et al. Concurrent chemotherapy radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2038-44.
7. Campora TD, Givinazzo E. Accelerated hyperfractionated radiotherapy and concurrent infusion chemotherapy in locally advanced head and neck cancer 2002; 25: 431-37.
8. Fountzilias G, Skarlos D, Kosmidis P, et al. Radiation therapy and concurrent cisplatin administration in locally advanced head and neck cancer. *Acta Oncol* 1994; 33: 825-30.
9. Adelstein DJ, Adama GL, Li Y, et al. A phase II comparison of standard radiation therapy versus radiotherapy concurrent with cisplatin in patients with unresectable sec of head and neck cancer. *Proc Am Soc* 1998; 16: 1318 – 22.
10. Al Sarraf M, Leblance M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310-18.