

مقایسه عوارض حاد کمورادیوتراپی اجوانت همزمان و غیرهمزمان کانسر پستان

دکتر مهرداد وکیل‌ها (دستیار)*، دکتر فرهاد سمیعی (استادیار)*، دکتر فاضل الهی (استادیار)*
* رادیولوژی انکولوژی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایعترین سرطان در خانم‌ها و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در آنها می‌باشد. در مورد توالی شیمی درمانی و پرتودرمانی بحث‌های بسیاری مطرح است و شیوه رایج در حال حاضر استفاده از شیمی درمانی بدنبال جراحی و سپس پرتودرمانی در مواقع لزوم می‌باشد. استفاده از درمان همزمان شیمی درمانی و رادیوتراپی منطقی به نظر می‌رسد ولی احتمال عوارض شدید مشکل استفاده از این روش است.

مواد و روشها: در این مطالعه ۷۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام (ره) دو گروه ۳۵ نفره راندومیزه شدند و بر اساس معیارهای درمان کموتراپی با رژیم CMF در هر دو گروه و با دوز سیکلوفسفامید ۶۰۰ میلی گرم و متوترکسات ۴۰ میلی گرم و ۵ فلور اوراسیل ۶۰۰ میلی گرم به ازای متر مربع بدن برای تمام بیماران شروع شد و بصورت فواصل ۲۱ روز انجام شد. در بیماران گروه همزمان بین کورس سوم و چهارم (هفته ۱۰-۱۶) رادیوتراپی بصورت همزمان برای بیماران شروع شد و کموتراپی تا ۶ کورس ادامه پیدا کرد. در گروه غیر همزمان نیز ابتدا ۶ کورس کموتراپی با رژیم CMF برای بیماران انجام شد و پس از آن درمان رادیوتراپی با همان دوز گروه همزمان (۵۰ گری در ۲۵ جلسه در مورد درماستکتومی و ۶۰ گری در ۳۰ جلسه در موارد حفظ پستان) برای بیماران انجام شد.

یافته‌ها: حداکثر گرید درماتیت در گروه همزمان نسبت به گروه غیر همزمان یک گرید افزایش پیدا کرده بود ($p=0.001$). در ثانی در بررسی حداکثر گرید نوتروپنی بیماران همزمان قرار داشتند در صد بیشتری از گرید ۱ و بالاتر نوتروپنی را پیدا کردند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0.024$).

نتیجه گیری و توصیه ها: بر اساس نتایج حاصله استفاده از کمورادیوتراپی همزمان اجوانت در کانسر پستان با عوارض قابل قبول منطقی به نظر می‌رسد.

مقدمه

کanser پستان شایعترین کانسر زنان است (۱) و از همین رو توجه و اهمیت خاصی را در برخورد و درمان می‌طلبد. استفاده از تست‌های غربالگر چون معاینه توسط خود فرد (Self examination) و معاینات دوره‌ای توسط پزشکان و همچنین استفاده از تست‌های پارکلینیک مثل ماموگرافی باعث شده است تا بسیاری از موارد کانسر پستان در مراحل بسیار ابتدایی تر از قبل تشخیص داده شده و قابل درمان کامل (CURE) باشند.

استفاده به موقع از روش‌های درمانی موجود کانسر (جراحی، کموتراپی و رادیوتراپی) نیز باعث افزایش طول عمر بیماران و همچنین کاهش موارد عود لوکال و سیستمیک بیماری شده است.

مهمترین مدالیتهی درمانی در موارد کانسر پستان هنوز هم جراحی است که همانند گذشته مهم‌ترین نقش در این زمینه ایفا می‌کند.

یکی دیگر از اجزا مهم در درمان ترکیبی کانسر پستان شیمی درمانی است.

مسئله کموتراپی اجوانت در درمان کانسرها از درمان کانسر پستان آغاز شد بصورتی که در حال حاضر در بسیاری از کانسرها جای خود را باز کرده است و استفاده از آن رایج می‌باشد.

در مورد کموتراپی در کانسر پستان مطالعات بسیار زیادی انجام شده است که بسیاری آنها نقش کموتراپی را در افزایش سورویوال کلی در بدن بیماری مشخص کرده اند (۳).

روش دیگر درمانی در کانسر پستان رادیوتراپی به جداره قفسه سینه می‌باشد. نقش و اهمیت رادیوتراپی در جلوگیری از عود موضعی در کانسر پستان از مدتها پیش شناخته شده است این روش درمانی بر اساس رسانیدن دوزهای کافی از اشعه یونیزان (X یا γ) به بستر تومور و مناطق لنفاوی در صورت لزوم انجام می‌شود (۱).

ولی نکته‌ای که در این میان بسیار حائز اهمیت است مسئله زمانبندی شروع رادیوتراپی پس از عمل جراحی است که در اغلب مطالعات به شروع رادیوتراپی حداکثر در هفته ۴ پس از جراحی، در موارد که شیمی درمانی برای بیمار انجام نمی‌شود. و یا حداکثر در هفته ۱۶ پس از جراحی در موارد که بیمار کاندید کموتراپی می‌باشد توصیه شده است (۱). این نکته یکی از مسائل مهمی است که نحوه توالی شیمی درمانی و رادیوتراپی را در بیماران کانسر پستان مطرح می‌کند.

آنچه مسلم است در مورد درمان‌های اجوانت کانسر پستان پس از جراحی سه توالی درمانی بیشتر قابل انجام نیست که شامل درمان ابتدایی با کموتراپی و سپس رادیوتراپی اجوانت است.

که این روش شایعترین روش است در حال حاضر در اغلب مراکز معتبر کانسر در سراسر دنیا استفاده می‌شود روش دوم استفاده همزمان از رادیوتراپی و کموتراپی است (کمورادیوتراپی) که استفاده از آن بدلیل احتمال عوارض بسیار مورد بحث است.

و روش سوم استفاده از درمان ابتدایی با رادیوتراپی و سپس انجام کموتراپی اجوانت است که بدلیل منافع بسیار زیاد حاصل از کموتراپی اجوانت در افزایش سورویوال بیماران تقریباً تمام مراکز معتبر دنیا شروع درمان اجوانت با کموتراپی را ارجح می‌دانند.

نکته بسیار مهم این است که تأخیر در شروع درمان کموتراپی با احتمال بیشتر در میزان متاستاز دوردست همراه است (۴) و همچنین تأخیر در شروع رادیوتراپی بخصوص در موارد حفظ پستان با احتمال افزایش عود لوکال همراه است (۴).

یکی از مزایای مهم این روش افزایش از بین رفتن سلول‌های سرطانی است و نقش افزایش سورویوال در مناطق دیگر مثل سر و گردن و کانسر سرویکس ثابت شده است. ولی نکته مهمی که نقش درمان همزمان را محدود می‌کند عوارض ناشی از این درمان است. با توجه به نکات ذکر شده بر آن شدیم تا در یک مطالعه راندومیزه به بررسی این عوارض پردازیم.

همچنین پوست بیمار بصورت هفتگی تحت معاینه قرار گرفته‌گردد پوستی آنان ثبت گردید.

در صورت افت WBC به کمتر از ۲۰۰۰ برای بیمار CSF-G بصورت پروفیلاکسی شروع شد و برای سه روز متوالی تجویز شد.

مواد و روش‌ها

بیماران مبتلا به کانسر پستان که از تاریخ آذر ماه سال ۸۱ تا شهریورماه ۸۲ تحت درمان اجوانت کموتراپی با رژیم CMF (شامل داروهای سیکلوفسفامید، متوترکسات، ۵ فلورو اوراسیل هر ۲۱ روز) و رادیوتراپی قرار گرفتند، پس از انتخاب توسط معیارهای ورودی با استفاده از جدول اعداد تصادفی راندمیزه و به طرح وارد شدند.

مزایا و معایب طرح برای بیماران توضیح داده شد و بیماران قبل از ورود به طرح رضایتنامه کتبی گرفته شد.

حجم نمونه با توجه به مطالعات انجام شده قبلی و با در نظر گرفتن میانگین و انحراف معیار در گروه درمان بصورت کمورادیاسیون ۴/۲ و ۱/۳ (گروه شاهد به ترتیب ۳/۴ و ۱/۲) تعداد نمونه با توان آزمون ۸۰٪ و اطمینان ۹۵٪ و ۱۰٪ LOSS برای هر گروه ۳۵ نمونه محاسبه شد و جمعاً ۷۰ نفر وارد طرح شدند.

عوارض مورد مطالعه شامل عوارض هماتولوژیک و پوستی بر اساس معیارهای RTOG درجه بندی شد. (۱) پس از جمع آوری، داده‌ها با روشهای آماری χ^2 تجزیه و تحلیل شد.

نحوه مداخله:

یک گروه بیماران درمان رایج بصورت ۸-۶ کورس کموتراپی با رژیم CMF و سپس رادیوتراپی (با دوز متوسط ۵۰ گری در ۲۵ فزاکشن) درمان شدند. در گروه دیگر ۳-۴ کورس کموتراپی با رژیم CMF انجام شد و سپس ادامه کموتراپی بصورت همزمان با رادیوتراپی و (با دوز متوسط ۵۰ گری در ۲۵ فزاکشن از هفته ۱۴-۱۰) در دوره‌های ۲۱ روزه انجام گردید.

در حین مطالعه آزمایش CBC و پلاکت بصورت هفتگی برای بیماران چک شد و میزان آن در بصورت هفتگی ثبت شد.

یافته‌ها

نتیجه آزمون در حالتی که شدت درماتیت مدنظر قرار گرفت نشان داد با $p=0.001$ بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود دارد بطوریکه درصد بیماران دارای شدت درماتیت گرید ۲ و بالاتر در درمان همزمان بیشتر از گروه غیر همزمان بود: ۸۵/۸٪ در مقابل ۱۱/۳٪ (۳۱ بیمار از ۳۵ بیمار گروه همزمان درماتیت گرید ۲ و بالاتر را تجربه کردند در حالی که در گروه غیرهمزمان این تعداد تنها ۴ نفر بود).

حداکثر شدت درماتیت در طول درمان به تفکیک گروه

شدت درماتیت/ گروه درمان	همزمان	غیر همزمان
۰	۰ (۰٪)	۱ (۲/۸٪)
۱	۵ (۱۴/۲٪)	۳۰ (۸۵/۵٪)
۲	۲۷ (۷۷/۱٪)	۳ (۸/۵٪)
۳	۴ (۱۸/۴٪)	۱ (۲/۸٪)
جمع	۳۵ (۱۰۰٪)	۳۵ (۱۰۰٪)

بر اساس یافته‌ها ۸۰٪ (۲۸ بیمار) از بیماران گروه همزمان و ۹۷/۱٪ (۳۴ بیمار) گروه غیر همزمان هیچ گونه علائمی از نوتروپنی را تجربه نکردند و گرید ۱ نوتروپنی را تنها ۱۷/۱٪ (۶ بیمار) در گروه همزمان تجربه کردند.

یک بیمار از گروه همزمان دچار گرید ۴ نوتروپنی به همراه تب شد که پس از بستری شدن تحت درمانهای لازم قرار گرفت و بهبود پیدا کرد.

در مجموع درصد بیشتری از بیماران گروه همزمان نسبت به گروه غیر همزمان گرید نوتروپنی بیش از صفر داشتند (۱ به بالا) که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0.024$).

افزایش میزان عوارض است ولی این عوارض درصد قابل قبول و قابل تحمل برای بیماران میباشد.

در مطالعه انجام شده در مورد درماتیت ناشی از اشعه نشان داده شده که استفاده از درمان همزمان در مقابل درمان غیر همزمان باعث افزایش یک گرید در ماگزیم درماتیت پوستی میشود بدین ترتیب که شیوع درماتیت گرید ۱ بر حسب RTOG در درمان رایج ۸۱/۷٪ گزارش شده که این مقدار مورد درمان همزمان ۱۴/۲٪ مواد است و در مورد گرید ۲ پوستی بر حسب RTOG مطالعه نشان داد که در ۷۷/۱٪ درصد بیماران همزمان و ۸/۵٪ موارد غیرهمزمان گرید ۲ درماتیت پوستی مشاهده می شود.

و در مورد گرید ۳ نیز یک افزایش ۱۱/۴٪ در مورد درمان همزمان قابل مشاهده است.

با توجه به نکات فوق میتوان اظهار کرد که اختلافات معنی دار ($p=0.001$) در بروز درماتیت در دو گروه درمان همزمان و غیر همزمان وجود دارد ولی این افزایش عوارض و افزوده شدن یک گرید به درماتیت مشکل زیادی بوجود نمی آورد و با توجه به منافع زیاد استفاده از روش همزمان این روش قابل توصیه می باشد.

البته لازم بر ذکر است به اساس چندین مطالعه که استفاده از داروهای موضعی استروئید را جهت جلوگیری از بروز درماتیت و یا کاهش شدت آن در بیماران کانسر پستان در حین

رادیوتراپی به اثبات رسانیده، میتوان در هنگام استفاده از این روش درمانی به منظور کاهش عوارض پوستی و تحمل بهتر درمان در بیماران توصیه به استفاده از داروهای موضعی حاوی استروئید نمود.

در مورد بررسی وضعی ترومبوسیتوپنی ناشی از درمان همزمان کموتراپی و رادیوتراپی پستان باید توجه داشت که آمارهای خام و مقایسه شیوع و بروز میزان عوارض اختلاف زیادی با هم ندارند ولی آنچه اهمیت ویژه دارد این است که این مسئله از نظر آماری با توجه به شرایط و حجم نمونه مطالعه قابل اثبات نبوده است و توصیه های که در این زمینه قابل انجام است ادامه مطالعه با تعداد بیشتر نمونه میباشد تا

حداکثر شدت نوتروپنی در طول درمان به تفکیک گروه

شدت نوتروپنی/گروه درمان	همزمان	غیر همزمان
۰	۲۸ (۸۰٪)	۳۴ (۹۷/۱٪)
۱	۶ (۱۷/۱٪)	۰ (۰٪)
۲	۰ (۰٪)	۰ (۰٪)
۳	۰ (۰٪)	۱ (۲/۸٪)
۴	۱ (۲/۸٪)	۰ (۰٪)
جمع	۳۵ (۱۰۰٪)	۳۵ (۱۰۰٪)

یک نکته بسیار مهم در این مطالعه مقایسه مصرف G-CSF در دو گروه درمان است. G-CSF در گروه همزمان در ۱۳ بیمار (۳۷/۱٪) استفاده شد و این مقدار در گروه غیر همزمان ۴ بیمار (۱۱/۱٪) بود.

در مورد سایر موارد بررسی مثل تأثیر سن بر درماتیت و عوارض هماتولوژیک و همچنین وزن بر درماتیت نوع جراحی بر درماتیت بررسی ها اختلاف واضحی را نشان نداد.

اطلاعات پایه بیماران در دو گروه

متغیر	گروه همزمان	غیرهمزمان
تعداد بیماران	۳۵	۳۵
حذف	۱	۰
میانگین سنی (سال)	۵۱/۲۳	۴۸/۹۷
میانگین وزنی (kg)	۶۳/۹۴	۶۳/۵۴
وضعیت منوپز		
پره منوپز	۳۷/۱٪	۴۲/۸٪
پست منوپز	۶۲/۸٪	۵۷/۱٪
نوع عمل جراحی		
MRM	۲۸	۳۰
Bcs	۷	۵

بحث

همانطوری که از نتایج مطالعات انجام شده در زمینه کمورادیاسیون پستان بر می آید انجام این روش اگرچه با

که در صد استفاده از آن در بیماران گروه همزمان ۳۷٪ (۱۳ بیمار) و گروه غیر همزمان ۱۱٪ (۴ بیمار) بود.

نکته قابل توجه دیگر در این مطالعه این که فاکتورهای سن، وزن، نوع جراحی وضعیت منوپوز هیچ تأثیری بر روی میزان بروز درماتیت نداشته‌اند و به عنوان عامل مخدوش کننده شناخته نمی‌شوند که این نتایج در چندین مطالعه قبلی (که ۲ مطالعه در انیستیتوکانسر انجام شده بود) نیز تأیید شده بود.

ولی در رابطه با روش جراحی نکته‌های قابل توجه وجود دارد و آن میزان جراحی حفظ پستان در بیماران مطالعه است که این نیز با توجه به معیارهای ورودی طرح (استفاده از رژیم CMF) که بیشتر بیماران مراحل ابتدایی تر را می‌طلبند به این شکل قابل توجیه است که در بیماران مراحل ابتدایی تر کانسر پستان امروزه جراحی حفظ پستان با توجه به درمان‌های اجوانت موجود و اثرات برابر آن با ماستکتومی توسط پزشکان و بیماران بیشتر مورد قبول قرار گرفته است و در این دسته بیماران بیشتر استفاده می‌شود و احتمالاً علت این افزایش در میزان جراحی حفظ پستان را که در این مطالعه نسبت به جمعیت عمومی قابل مشاهده است را باید مرهون همین نکته دانست.

در مجموع میتوان نتیجه گرفت استفاده از این روش همزمان حداقل از نظر عوارض پوستی و نوتروپنی با افزایش قابل قبولی در عوارض همراه است و با توجه به منافع زیاد بیمار از این روش درمانی قابل توصیه است.

این یافته را که در چند مطالعه دیگر نیز ثابت شده است تأیید نماید.

ولی در هر صورت با توجه به شرایط مذکور نمیتوان گفت که بروز و ترومبوسیتوپنی در هر دو گروه درمان اختلاف معنی‌داری با هم ندارد.

در رابطه با نوتروپنی و شدت آن در دو گروه مورد مطالعه ۸۰٪ بیماران در گروه همزمان و ۹۷٪ گروه غیر همزمان هیچ گونه علائمی از نوتروپنی را تجربه نکردند ۱۷٪ درصد گروه همزمان گرید ۱ نوتروپنی را تجربه کردند و همچنین ۲۸٪ (یک بیمار) از این گروه گرید ۴ نوتروپنی را پیدا کرد که همراه تب بود پس از بستری شدن با درمان‌های حمایتی بهبود یافت.

در گروه غیر همزمان هم یک بیمار (۲/۸٪) گرید ۳ نوتروپنی را پیدا کرد.

در مجموع در بررسی انجام شده و آزمون انجام شده گروه همزمان با اختلاف معنی‌دار آماری ($p=0.024$) نسبت به گروه غیر همزمان درصد بیشتر نوتروپنی با گرید ۱ و بالاتر را تجربه کرده بود، ولی با توجه به درصدهای ارائه شده فوق اغلب این افزایش گرید مربوط به گرید ۱ نوتروپنی است که معمولاً بدون هیچ درمان حمایتی بهبود می‌یابد و مشکل خاصی را برای بیمار بوجود نمی‌آورد.

البته لازم به ذکر است که بیماران گروه همزمان در صورت افت WBC به زیر ۲۰۰۰ و همچنین در موارد پر خطر و آنهایی که در دوره‌های قبلی کموتراپی دچار افت WBC شده بودند بصورت پیشگیرانه G-CSF تجویز شد.

منابع

1. Perz -CA, Taylor ME. stage Tis , T1, and T2 Tumors in...Perez CA Brady CW , editors. Principles and practice of Radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia. Lippincott publishers; 1997: 1267-1414.
2. EWA szumacher, Edward chow, phase II study Assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for Radiation-induced Acute skin Toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. Int J radiation oncology Biol. Phys , 2001; 51(1): 81-86.
3. Eric pwiner, Monica morrow , C.Kent Osborne ,Jay R. Harris. Malignant Tumor of the breast. Rincent T.Devita , Jr, Samuel Hellman, steren A. Rosenberg editors cancer principles & practice of oncology 6th ed. Philadelphia. Lippincott publishers; 2001: 1651-1726.
4. Neil Issac et al.concurrent cyclophosphamide, methotrenate, and 5FU chemotherapy and radiathon for breast cancer. Cancer, 2002; 95(4): 696-703.
5. Hansen R. et al. concurrent adjuvant chemotherapy and Radiotherapy for high risk breast cancer patients ,Breast cancer Res. Treat 1991 Jan- feb; 17(3):171-7.
6. Fernando IN. et al. An acute toxicity study on the effects of synchronus chemotherapy and radiotherapy in early stay breast cancer after conservative surgery. Clin On Col (R Coll Radiol) 1996; 8(4) 234-8
7. Denham JW. et al. simultaneous adjuvant Radiation therapy and chemotherapy in high-risk breast cancer toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995 Jan 15;31(2):305-13.
8. Serin D. et al, Adyavunt combined radiocemotherapy: a fisibility study of Newstrategy in stages I and II bull cancer 1997 Mar; 84(3): 247-53.
9. Macquart-Moulin G et al concomitant chemoradiotherapy for patient with non metastatic breast carcinoma : side effect , cancer 1999 may 15; 85(10): 2190-9.
10. Dubey A .et al concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast .cancer Int y radiat oncol Biol phys 1999 Nov 1;45(4): 877-84.
11. Markiewicz DA. et al Concurrent chemotherapy and radiation for breast conservation treatment of early-stage breast cancer. Cancer J Sci Am 1998 May-Jun;4(3): 185-93.
12. Bellantone R, Lombard:cp, cafaroga, nardanel CMF +Radiotherapy in the primary treat ment of operable breast cancer, J surg oncol 1998 May; 68(1) 48-50.
13. Recht Acome Se , handerson I , et al. Thseyuencing of chemotherapy and Riathiontherapy after conservative surgery for early stage breast cancer , Neng J Med. 1996; 334;1356-1361.
14. Buchholz TA , Austin - seymour MM , et al effect. F delay in radiation. in the combined modality treatment of breast cancer. Int J radiat Biolphys.1993;26 : 23-35.
15. Asa Bostrom. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) Radiotherapy and Oncology 2001, 59: 257-265.