پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
سال ۲۹، شماره ۱، صفحات ۲۳ تا ۲۶ (بهار ۸۴)

Original Article

بررسی پاسخ به کمورادیاسیون در مبتلایان به اسکواموس سل کارسینومای مری مراجعه کننده به مرکز رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان شهدا تجریش

دکتر بهرام مفید، دکتر حمیدرضا میرزایی، دکتر محمد هوشیاری، دکتر افشین رخشا ×

× بخش رادیوتراپی انکولوژی، بیمارستان شهدا تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *سرطان مری در بین ۱۰ سرطان شایع دنیاست که در ایران نیز از شیوع بالایی برخوردار است. در گذشته جراحی یا اشعه درمانی به تنهایی در درمان این بیماری استفاده می شد که البته نتایج آن چندان رضایت بخش نبود. امروزه از روشهای دیگری نظیر کمورادیاسیون بهره می جویند. با توجه به شیوع بالای بیماری در ایران، بر آن شدیم تا میزان پاسخ و تحمل بیماران به کمورادیاسیون به عنوان درمان اولیه را بررسی نماییم.*

مواد و روشها: *در این مطالعه که به صورت Quasi experimental انجام شد بیماران مبتلا به اسکواموس سل کارسینومای مری که تحت کمورادیاسیون قرار گرفته بودند، انتخاب شدند. کمورادیاسیون به دو روش صورت می گرفت. روش اول: سیس پلاتین ۴۰mg/m^2 به صورت هفتگی بهمراه رادیوتراپی همزمان ۵۰-۶۰Gy ، و روش دوم: سیس پلاتین ۷۵mg/m^2 روز اول و 5-FU به میزان ۱۰۰۰mg/m^2 روزهای اول تا چهارم در هفته های ۱،۵،۹،۱۳ به همراه رادیوتراپی ۵۰Gy. پس از اتمام درمان با اندوسکوپی و بیوپسی از ضایعه مشکوک و CT اسکن جهت ارزیابی غدد لنفاوی موضعی پاسخ به درمان ارزیابی شد.*

یافته ها: *از ۳۹ بیمار مبتلا، ۳۰ بیمار وارد مطالعه شدند که در این بین ۲۳ مرد و ۷ زن قرار داشتند. متوسط سن بیماران ۶۵ سال (۷۷-۳۵ سال) بود. سرطان در ۱۲ بیمار در ثلث تحتانی، در ۱۲ بیمار دیگر در ثلث میانی و در ۶ بیمار در ثلث فوقانی بود. ۲۱ بیمار با روش اول و ۹ بیمار با روش دوم درمان شدند. یک بیمار حین درمان دچار تب نوتروپنیک شد که درمان قطع شده و پس از بهبودی مجددا درمان وی شروع شد. حین درمان ۲ بیمار فوت نمودند که علت در یکی نامشخص و در بیمار دیگر تب نوتروپنیک عنوان شد. در کل ۲۳ بیمار (۷۶/۶ درصد) پاسخ بالینی به درمان نشان دادند و ۷ بیمار نیز پاسخی نداشتند.*

نتیجه گیری: *با توجه به پاسخ درمانی بالا و عوارض محدود در مبتلایان به اسکواموس سل کارسینومای مری، می توان از کمورادیاسیون به عنوان درمان خط اول در افرادی که امکان جراحی برای آنها مقدور نمی باشد، سود جست..*

واژگان کلیدی: *اسکواموس سل کارسینومای مری، کمورادیاسیون، پاسخ بالینی.*

مقدمه

سرطان مری سومین سرطان شایع دستگاه گوارش و جز ۱۰ سرطان شایع در جهان است. میزان بروز آن در برخی مناطق جغرافیایی بیشتر است بطوریکه در اطراف دریای خزر، شمال ایران، جنوب روسیه و شمال چین به ۱۰۰ نفر در هر ۱۰۰۰ نفر می رسد. این سرطان در کشورهای غربی از شیوع کمتری برخوردار است (۱). از آنجائیکه اکثر مبتلایان در مراحل انتهایی بیماری به پزشک مراجعه می کنند، بیش از ۹۰ درصد از این بیماری جان سالم به در نخواهند برد (۲). در واقع حدود ۶۰ درصد بیماران در هنگام مراجعه غیرقابل جراحی بوده یا متاستاز داده اند (۳،۴). درمان اولیه این بیماری جراحی است. در بیمارانیکه امکان جراحی وجود نداشته باشد،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان شهدا تجریش، بخش رادیوتراپی انکولوژی، دکتر بهرام مفید
(**email**: mofid429@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۲/۲
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۳/۱۲/۲۰

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

می توان از رادیوتراپی به تنهایی یا همراه شیمی درمانی (کمورادیاسیون) سود جست. با وجود اینکه نتایج کلی در این روشها تقریبا مشابه است اما به دلایل گوناگون در انتخاب بیماران برای هر کدام از این روشها اشکالاتی وجود دارد که نمی توان به این نتایج متکی بود. اولا بیماران کاندید اعمال غیرجراحی معمولا فاکتورهای با پیش آگهی بدی دارند مثل بیمارانی که از نظر طبی شرایط عمل جراحی را ندارند یا تومور به علت وسعت بیش از حد غیرقابل عمل است، ثانیا staging در بیمارانی که به روش جراحی تحت درمان قرار گرفته اند به طریقه پاتولوژیک انجام شده است اما در بیماران که با روشهای غیرجراحی تحت درمان هستند به روش بالینی صورت گرفته است، ثالثا از آنجا که در بیمارانی که به روش غیرجراحی تحت درمان قرار گرفته اند در اکثر موارد هدف، درمان تسکینی بوده است لذا شیمی درمانی و رادیوتراپی انجام شده کمتر از حد استاندارد بوده است (۵). با توجه به گزارشات موفق از درمان اسکواموس سل کارسینومای ناحیه آنال با 5-FU و سیس پلاتین و دوز متوسط اشعه، محققین به این نتیجه رسیده اند که چنین درمانی را در اسکواموس سل کارسینومای مری نیز امتحان کنند. نتایج اولیه نشان داد که تا ۲۵ درصد بیماران پاسخ کامل را گرفته اند (۶). بنابراین مراکز مختلف روشهای گوناگونی از کمورادیاسیون را برای پاسخ بیشتر، عود کمتر و طول عمر بیشتر در مبتلایان به سرطان مری مورد آزمایش قرار داده اند. یافته های اخیر نشان می دهد که حتی ریسک مرگ زودرس به دنبال سرطان مری در بیمارانی که پس از کمورادیاسیون پاسخ کامل گرفته اند، پایین است (۷). لذا با توجه به شیوع این بیماری در ایران و با احتمال تابلوی متفاوت اتیولوژیک و بیولوژیک این بیماری، بر آن شدیم تا میزان پاسخ به کمورادیاسیون را به عنوان درمان اولیه مورد ارزیابی قرار داده و تحمل به چنینی درمانی را در بیماران ایرانی بررسی نماییم.

مواد و روشها

در این مطالعه که به روش Quasi experimental انجام شد، بیماران با تشخیص اسکواموس سل کارسینومای مری که از سال ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۲ به طور متوالی به مرکز رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان شهدای تجریش مراجعه کرده و تحت کمورادیاسیون قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: فقدان متاستاز، عدم دریافت درمان قبلی یا جراحی برای سرطان مری، performance status بر اساس معیارهای WHO بین صفر تا دو (۸)، و طبیعی بودن آزمایشات کبد، کلیه، و مغز استخوان. ارزیابی بیماران قبل از شروع درمان شامل: ۱- اندوسکوپی و بیوپسی از ضایعه جهت تشخیص اسکواموس سل کارسینومای مهاجم مری و تعیین دقیق محل ضایعه بر اساس فاصله از دندانهای پیشین، ۲- CT اسکن قفسه سینه و بالای شکم جهت بررسی غدد لنفاوی و تهاجم به ارگانهای مجاور و متاستاز به ریه و کبد، ۳- آزمایشات عملکرد کبد، کلیه و شمارش گلبولهای خونی.

تعریف متاستاز به غدد لنفاوی بر اساس اندازه غده بزرگتر یا مساوی ۱ سانتیمتر در CT اسکن مشخص شد. در این بررسی، تکنیک و دوز رادیوتراپی به این صورت بود: ابتدا تومور با ۵ سانتیمتر مارژین تا ۴۰Gy اشعه دریافت کرده سپس ادامه درمان تا ۵۰-۶۰Gy با دوز ۱۸۰CGy روزانه، پنج روز در هفته با حذف نخاع انجام شد. توضیح اینکه ۴۰Gy اول با ۲ فیلد قدام-خلف دریافت شده سپس برای مرحله دوم پس از نقشه کشی به کمک ازوفاگوگرام یا CT اسکن با حذف نخاع ادامه درمان با ۳ فیلد و ۱ فیلد قدام و ۲ فیلد oblique و با حداقل دوز رسیده به نخاع انجام شد.

شیمی درمانی به یکی از دو روش زیر انجام شد:

روش اول: سیس پلاتین $۴۰mg/m^2$ به صورت هفتگی بهمراه رادیوتراپی همزمان ۵۰-۶۰Gy ، و روش دوم: سیس پلاتین $۷۵mg/m^2$روز اول و 5-FU به میزان $۱۰۰۰mg/m^2$ روزهای اول تا چهارم در هفته های ۱،۵،۹،۱۳ به همراه رادیوتراپی ۵۰Gy.

۳-۱ ماه پس از اتمام درمان، بیماران تحت اندوسکوپی قرار گرفتند و در صورت نامنظمی مخاطی مشکوک، بیوپسی به عمل آمده و CT اسکن قفسه سینه نیز پس از پایان درمان انجام شد تا پاسخ بالینی ارزیابی شود. پاسخ کامل بالینی عبارت است از ناپدید شدن تمام تومور قابل رویت در اندوسکوپی و گزارش پاتولوژی منفی از بیوپسی ضایعات مخاطی مشکوک و نیز عدم رویت غدد لنفاوی بزرگتر یا مساوی ۱ سانتیمتر در CT اسکن قفسه سینه.

یافته ها

در این مدت، مجموعا ۳۹ بیمار تحت کمورادیاسیون بعنوان درمان اولیه قرار گرفتند که از این بین ۹ بیمار حذف شدند (۲ مورد فوت، ۷ مورد عدم مراجعه در مراحل مختلف درمان). در نتیجه پاسخ به درمان در ۳۰ بیمار ارزیابی شد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

۲۳ بیمار مرد (متوسط سنی ۶۶ سال، از حداقل ۳۹ تا حداکثر ۷۶ سال) و ۷ بیمار زن (متوسط سنی ۶۰ سال، از حداقل ۳۵ تا حداکثر ۷۰ سال) بودند. در ۶ بیمار محل سرطان در ثلث فوقانی، در ۱۲ بیمار در ثلث میانی و در ۱۲ بیمار دیگر نیز در ثلث تحتانی بود. مشکلات طبی (۴ مورد)، غیرقابل عمل بودن (۱۷ مورد) و امتناع بیمار از جراحی (۹ مورد) علل عدم انجام عمل جراحی بود. در ۴ بیمار بر اساس CT اسکن قبل از درمان، غدد لنفاوی موضعی درگیر بوده است.

از ۳۰ بیمار مورد مطالعه، ۲۱ نفر با رژیم اول و ۹ بیمار با رژیم دوم تحت درمان قرار گرفتند. در کل در ۵ بیمار رادیوتراپی با دوز ۶۰Gy انجام شد. در یک بیمار به علت تب نوتروپنیک مجبور به قطع درمان شدیم که پس از بهبودی، مجددا درمان آغاز شد. ۲ بیمار نیز حین درمان فوت کردند که علت یکی تب نوتروپنیک و بیمار دیگر نامشخص بود.

بر اساس معیارهای از پیش تعیین شده، ۲۳ بیمار (۷۶/۶ درصد) به درمان پاسخ کامل نشان دادند و در ۷ بیمار (۲۳/۴ درصد) پاسخ به درمان وجود نداشت. ۴ بیماری که غدد لنفاوی درگیر داشتند، پس از پایان درمان بر اساس CT اسکن، در همه آنها پاسخ درمانی ۱۰۰ درصد مشاهده شد. از ۷ بیماری که پاسخ نداشتند، ۶ بیمار با رژیم اول و یک بیمار با رژیم دوم تحت درمان بود.

بحث

سرطان مری بسیار کشنده است. علیرغم اینکه در گذشته جراحی درمان استاندارد به حساب می آمد، امروزه با توجه به اینکه اکثر بیماران در هنگام مراجعه غیرقابل عمل هستند، درمانهای دیگر از جمله کموراديايسيون مد نظر قرار گرفته است. با توجه به نحوه گسترش سرطان مری که به صورت طولی یا با انتشار لنفاوی است، عوارض این سرطان بیشتر موضعی است.

در این مطالعه فرضیه ضروری بر این اساس بود که همزمان با دوز کافی اشعه، شیمی درمانی انجام شود تا هم اثر موضعی اشعه درمانی را بیشتر کند و هم به عنوان یک درمان سیتوتوکسیک مستقیما بر روی تومور اثرگذار باشد و هم میکرومتاستازها که ممکن است به صورت تحت بالینی وجود داشته باشد را از بین ببرد. میزان پاسخ درمانی بالاتر نسبت به روشهای دیگر موید این مطلب است.

مطالعات تصادفی و غیرتصادفی متعددی به مقایسه کموراديايسيون و دیگر روشهای درمانی پرداخته اند. Giovanni و همکاران در سال ۱۹۹۰، ۳۰ بیمار مبتلا را تحت درمان با 5-FU با دوز $1gr/m^2$ انفوزیون ۲۴ ساعته (از روز ۵-۱ و ۳۳-۲۹) و سیس پلاتین با دوز $70mg/m^2$ در روزهای ۲ و ۳۰ و رادیوتراپی به روش split course و به میزان ۲۰Gy (روزهای ۵-۱ و ۳۳-۲۹) با ۴ فیلد مایل قرار دادند. سپس پاسخ به درمان با اندوسکوپی و بیوپسی ارزیابی شد. ۲۵ بیمار پاسخ کامل به درمان داشتند. در این مطالعه در ۳ بیمار ازوفاژیت پس از اشعه درمانی ظاهر شد که به سرعت بهبود یافت، در ۲ بیمار استفراغ شدید، در ۲ بیمار نوتروپنی شدید و در بیمار عود سرطان در اوروفارنکس (که در نهایت فوت کرد)، مشاهده شد. از نتایج جالب این پروتکل درمانی می توان به میزان پاسخ بالا، سمیت پایین، و کوتاه بودن مدت درمان و بستری شدن در بیمارستان اشاره کرد (۹).

Satoshi و همکاران در فاصله سالهای ۹۶-۱۹۹۲ در کشور ژاپن ۱۳۹ بیمار را تحت رژیم درمانی با سیس پلاتین $40mg/m^2$ (روز ۱ و ۸) و $400mg/m^2$ انفوزیون ۲۴ ساعته (روز ۵-۱ و ۱۲-۸) و رادیوتراپی همزمان ۶۰Gy در ۳۰ دوز (۴۰Gy اول شامل تومور اولیه با مارژین ۳ سانتیمتر و ۲۰Gy boost به تومور با فیلدهای متعدد) قرار دادند. در پایان ۴۳ درصد بیماران لکوپنی گرید ۳ و ۴ و ۱۰ درصد دچار ازوفاژیت گرید ۳ و ۴ شدند. ۳ نفر به علت درمان فوت کردند. میزان پاسخ در این پروتکل ۵۶ درصد بود و عود موضعی عارضه غالب در این مطالعه بود.

در سال ۱۹۹۰، ۱۵۰ بیمار در یک مطالعه تصادفی در ۲ گروه رادیوتراپی به تنهایی ۶۴Gy و شیمی درمانی 5-FU به میزان $1gr/m^2$ انفوزیون ۲۴ ساعته ۴ روزه و سیس پلاتین $75mg/m^2$ روز اول در هفته های ۱، ۵، ۸ و ۱۱ و ۵۰Gy اشعه تحت درمان قرار گرفتند. پس از ۲ سال به علت نتایج بسیار بهتر کموراديايسيون مطالعه تصادفی متوقف و از آن زمان به بعد ۶۹ بیمار به مدت ۱ سال به صورت غیر تصادفی تحت کموراديايسيون قرار گرفتند. علیرغم نتایج بهتر کموراديايسيون در مقایسه با رادیوتراپی به تنهایی، باقی ماندن بیماری، بیشترین عامل عود در هر دو گروه بوده اما در گروه رادیوتراپی به تنهایی، باقی ماندن بیماری ۴۰ درصد بیشتر بود (۳۷ درصد به دنبال رادیوتراپی به تنهایی، ۲۵ درصد به دنبال کموراديايسيون در مطالعه تصادفی و ۲۸ درصد در ادامه مطالعه). ۸ درصد بیماران تحت کموراديايسيون گرید ۴ عوارض درمان را تجربه کردند و ۲ درصد بیماران به دلیل درمان جان سپردند که این ارقام در گروه رادیوتراپی به تنهایی ۴ و ۱ درصد بود. این یافته مشابه سایر مطالعات است که عوارض

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]

شدید و مرگ ناشی از کمورادیاسیون در مقایسه با رادیوتراپی به تنهایی بالا است. همچنین این مطالعه نشان داد با میزان پاسخ بالاتر، عود کمتر و طول عمر بیشتر را می توان برای گروه تحت کمورادیاسیون متصور بود اما همچنان عود موضعی بالا است که علت آن باقی ماندن بیماری پس از پایان درمان است. پس می توان بر اساس میزان پاسخ به درمان، عود احتمالی را تا حدودی پیش بینی کرد. به عبارت دیگر عدم پاسخ موضعی پس از تکمیل کمورادیاسیون یک فاکتور پروگنوستیک است.

با توجه به شیوع بالای سرطان مری در ایران، پیدا کردن شیوه ای که علاوه بر پاسخ بهتر عوارض کمتری داشته باشد از اهمیت بسزایی برخوردار است. میزان پاسخ ۷۶ درصد در مطالعه فعلی نشان می دهد که با درمانهای انجام شده می توان تا حدود زیادی بیماری را کنترل کرد و طول عمر را افزایش داد. عوارض پایین این روش درمانی نشان می دهد که با توجه به امکانات موجود در کشور تحمل به درمان وجود دارد. نتایج این مطالعه مشوق ما در ادامه این راه و ارزیابی بیماران می باشد.

REFERENCES

1. Devita TH, Helmer JR, eds. Principles and practice of oncology. 6th ed. Lippincott-Williams, 2001.
2. Parker SL, Tong T, Bedden S. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1997; 47: 5-27.
3. Earlam R, Cuhna-Melo JR. Esophageal squamous cell carcinoma (I); A critical review of surgery. Br J Surg 1980; 67: 381-90.
4. Earlam R, Cuhna-Melo JR. Esophageal squamous cell carcinoma (II); A critical review of surgery. Br J Surg 1980; 67: 457-61.
5. Minsky B. Combined modality therapy for esophageal cancer. Semin Oncol 2003; 30: 46-55.
6. Leichman L, Steiger Z. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of esophagus; A potentially curative approach. J Clin Oncol 1984; 2: 75-9.
7. Leprise EA. Sequential chemotherapy and radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer 1995; 75: 430-34.
8. Miller AB, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47: 207-14.
9. Giovanni M, Seitz JF. Inoperable nonmetastatic squamous cell carcinoma of the esophagus managed by concomitant chemotherapy and radiotherapy. Cancer 1990; 66: 214-19.
10. Satoshi I, Keij N. Long term toxicity after definitive chemoradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. J Clin Oncol 2003; 21: 2697-702.
11. Cooper JS, Herskovic A. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long term follow up of a prospective randomized clinical trial (RTOG 85-01). JAMA 1997; 21: 1623-28.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-10-12]