

بررسی نتایج درمان سرطان‌های پیشرفته بافت پوششی سر و گردن با روش پرتودرمانی با یا بدون شیمی‌درمانی

دکتر مهناز رعایایی^۱، دکتر عباس گوکی‌زاده^۲، علی مهربانی کوشکی^۳،
دکتر دردانه ابراهیمی^۴، دکتر سیده هدی مهدوی^۵

چکیده

مقدمه: سرطان‌های پیشرفته‌ی سر و گردن که شامل تومورهای در موضع پیشرفته اما بدون متاستاز دور دست می‌باشند، یکی از معضلات درمانی سرطان‌های هستند. تمایل به حفظ ارگان در سال‌های اخیر باعث شده است که درمان ترکیبی شامل پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هم‌زمان به عنوان یک روش جایگزین جراحی مورد توجه قرار گیرد. هدف این مطالعه، بررسی نتایج موارد درمان شده‌ی سرطان‌های پیشرفته‌ی سر و گردن با تکنیک‌های پرتودرمانی هم‌زمان با شیمی‌درمانی بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، ۲۱۵ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته‌ی بافت پوششی سر و گردن به مدت ۶ سال پیگیری شدند. همه‌ی بیماران در مرحله‌ی سه تا چهار بودند و پرتودرمانی مرسوم (۷۰-۶۰ گری در ۳۵ فراکشن) را دریافت کرده بودند. ۹۲ بیمار پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هم‌زمان و ۱۲۳ نفر پرتودرمانی تنها دریافت کرده بودند. میزان عود و عود در هر محل در دو روش درمانی بررسی شد.

یافته‌ها: تفاوت فراوانی عود موضعی در گروهی که تحت پرتودرمانی تنها و پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هم‌زمان قرار گرفته بودند از نظر آماری معنی‌دار نبود؛ اما در بیمارانی که جراحی نشده بودند پرتو درمانی به همراه شیمی‌درمانی به پرتودرمانی تنها برتری داشت. همچنین در این مطالعه ارتباط عواملی چون جنس، محل تومور و مرحله‌ی بیماری با عود مشاهده گردید ($P = 0/019$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که اضافه کردن شیمی‌درمانی به پرتودرمانی در سرطان بافت پوششی سر و گردن ممکن است بتواند باعث بهبود کنترل عود در بیمارانی که جراحی نشده‌اند، گردد. این نتایج ممکن است مقدمه‌ای برای بررسی انتخاب‌های درمانی سرطان‌های سر و گردن باشد.

واژگان کلیدی: سرطان سر و گردن، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، عود، سرطان پیشرفته

مقدمه

شکست درمان در سرطان‌های پیشرفته‌ی سر و گردن می‌باشد. این مشکل سبب شده است که تحقیقات بالینی بر روی شدت بخشیدن به درمان موضعی (مثل پرتودرمانی هم‌زمان با شیمی‌درمانی) تمرکز کنند. نتایج مطالعات بسیاری حاکی از آن است که بیمارانی که با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی هم‌زمان درمان شده‌اند، در

تمایل به حفظ ارگان در تومورهای سر و گردن سبب شده است که در سال‌های اخیر روش‌های جایگزین جراحی مانند درمان ترکیبی پرتودرمانی و شیمی‌درمانی بیشتر مورد توجه قرار گیرد (۱). کنترل موضعی مهم‌ترین و در اکثر موارد تنها علت

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی به شماره‌ی ۱۱۰۶۱ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استادیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ متخصص پرتودرمانی، دانشکده‌ی علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۵ دستیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: hoda.mahdavi@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر سیده هدی مهدوی

مقایسه با بیمارانی که با پرتودرمانی تنها درمان شده‌اند کنترل موضعی بهتر و طول عمر بیشتری داشته‌اند (۱-۲).

درمان مرسوم برای بیمارانی که تومور قابل برداشت دارند، اغلب جراحی و پرتودرمانی کمکی (با دوز ۶۹ گری و فراکشن روزانه ۲ گری، به مدت ۶ هفته) است؛ اگر چه تعداد کمی از این بیماران می‌توانند بدون آسیب جدی به عمل عضو و حفظ ظاهر عضو تحت عمل برداشت کامل تومور قرار گیرند. شیمی‌درمانی هم‌زمان با پرتودرمانی در بیماران با سرطان پیشرفته‌ی موضعی و غیر قابل برداشت، از نظر تأثیر بر طول عمر قابل مقایسه با موارد پیشرفته‌ی موضعی که قابل برداشت هستند، می‌باشند. این تأثیر به علت اثر سینرژیکی است که ایجاد می‌شود (۳). بهترین روش ترکیب این دو درمان تاکنون مشخص نشده است؛ اگر چه ممکن است سیس‌پلاتین به تنهایی هنوز بهترین کاندید برای درمان استاندارد باشد (۴).

رژیم ترتیبی طریقه‌ی دیگری برای بهبود کنترل موضعی می‌باشد. مشخص شده است که تأثیر این رژیم اثر کمتری نسبت به رژیم هم‌زمان دارد (۵-۹).

مطالعات فاز دو در حال بررسی اثر شیمی‌درمانی هم‌زمان به عنوان یک روش جایگزین جراحی با اهداف حفظ ارگان و یا بهبود طول عمر می‌باشند. شیمی‌درمانی تک دارویی هم‌زمان با پرتودرمانی باعث افزایش ۱۲ درصدی طول عمر می‌شود، در صورتی که اگر به عنوان درمان کمکی استفاده شود باعث افزایش ۷ درصدی طول عمر خواهد شد (۶).

این یافته‌ها ما را بر آن داشت که درمان‌های سال‌های اخیر که شامل پرتودرمانی به تنهایی و رایوتراپی و شیمی‌درمانی می‌شوند را بررسی کنیم. نتایج این مطالعه می‌تواند مقدمه‌ای برای مطالعات

بعدی و بررسی درمان هم‌زمان با استفاده از داروهای جدیدتر شیمی‌درمانی مانند Docetaxel و Cetuximab باشد (۱).

روش‌ها

این مطالعه یک پژوهش مقطعی بود که در سال ۱۳۸۶ در مرکز آموزشی درمانی سیدالشهدای (ع) شهر اصفهان به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته‌ی بافت پوششی (Squamous cell carcinoma) سر و گردن بود که در این مرکز مورد مطالعه و مداوا قرار گرفته بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد سرطان پیشرفته‌ی بافت پوششی سر و گردن موجود در پرونده‌های بایگانی شده بودند که پرتودرمانی با دوز استاندارد حداقل ۶۰ و حداکثر ۶۹ گری و فراکشن روزانه‌ی ۲ گری، به مدت ۶ هفته (۵) با یا بدون شیمی‌درمانی با دوز و رژیم استاندارد دریافت کرده بودند و در طی حداقل ۶ سال تحت پیگیری بودند. وجود اطلاعات کافی در پرونده‌ی بیمار و امکان دسترسی به بیمار و یا خانواده‌ی وی جهت پیگیری و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه از دیگر معیارهای ورود به مطالعه بود.

روش نمونه‌گیری در این مطالعه به شیوه‌ی سرشماری بود و کلیه‌ی ۲۱۵ بیمار مبتلا به سرطان بافت پوششی ناحیه‌ی سر و گردن مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. اطلاعات استخراج شده از پرونده‌ی بیماران شامل اطلاعات دموگرافیک، اطلاعات مربوط به بیمار و عود، در پرسشنامه‌ی ویژه‌ای که به همین منظور طراحی شده بود، ثبت شد و توسط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL)

مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

درمانی شده و نشده از نظر عود معنی دار بود
($P = 0/019$).

یافته‌ها

در این مطالعه ۲۱۵ بیمار مبتلا به تومور پیشرفته‌ی سر و گردن مورد مطالعه قرار گرفتند که از بین این افراد ۱۲۳ نفر (۵۷/۲ درصد) شیمی‌درمانی دریافت نکرده بودند. از نظر نوع بیماری سرطان حفره‌ی دهان با فراوانی ۶۶ مورد (۳۰/۷ درصد) بیشترین و سرطان سینوس و اوروفارنکس با فراوانی هر کدام ۵ مورد (۲/۳ درصد) کمترین فراوانی را داشتند.

برای ۱۰۳ نفر (۴۷/۹ درصد) جراحی وسیع تومور انجام شده بود، و برای ۱۱۲ نفر (۵۲/۱ درصد) فقط بیوپسی از ضایعه انجام شده بود. در زیر گروهی از بیماران که فقط بیوپسی انجام داده بودند ۶۷ نفر (۶۱/۵ درصد) شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند. فراوانی عود در این گروه ۲۶ نفر (۳۸/۸ درصد) بوده و فراوانی عود در گروهی که شیمی‌درمانی نشده بودند ۲۶ نفر (۶۱/۹ درصد) بود. اختلاف دو گروه شیمی

۹۷ نفر (۴۵/۱ درصد) در مدت پیگیری عود داشتند. از نظر مرحله‌ی بیماری ۵۲ مورد عود (۵۳/۶ درصد) در مرحله‌ی ۳ و ۴۵ مورد (۴۶/۴ درصد) در مرحله‌ی ۴ بیماری بودند و بین مرحله و عود، رابطه‌ی آماری معنی‌داری مشاهده گردید ($P = 0/02$). نتایج مربوط در جدول ۱ نشان داده شده است.

همان‌طور که در جدول ۱ دیده می‌شود فراوانی عود بر حسب محل ابتلا و نیز مرحله‌ی بیماری تفاوت معنی‌داری داشت. علاوه بر این، میزان عود در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود ($P = 0/006$).

از طرف دیگر انجام آزمون Regression بر روی این داده‌ها نشان داد که از بین متغیرهای مورد بررسی، جنس، محل تومور و مرحله‌ی بیماری از عواملی هستند که در عود بیماری مؤثر بودند. در جدول ۲، نسبت شانس و فاصله‌ی اطمینان متغیرهای مورد بررسی نشان داده شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی متغیرهای مورد بررسی بر حسب عود

| متغیر | سطح | عود | | مقدار P |
|----------------|--------------|-------------|-------------|---------|
| | | بلی (تعداد) | خیر (تعداد) | |
| جنس | مرد | ۶۴ | ۹۷ | ۰/۰۰۶ |
| | زن | ۳۳ | ۲۱ | |
| نوع تومور | حفره‌ی دهانی | ۴۰ | ۲۶ | ۰/۰۰۳ |
| | نازوفارنکس | ۱۳ | ۳۳ | |
| | سایر | ۴۴ | ۵۹ | |
| شیمی‌درمانی | بلی | ۶۰ | ۶۳ | ۰/۲۱۰ |
| | خیر | ۳۷ | ۵۵ | |
| مرحله‌ی بیماری | ۳ | ۵۲ | ۸۲ | ۰/۰۲۰ |
| | ۴ | ۴۵ | ۳۶ | |

جدول ۲. تعیین متغیرهای مرتبط با عود در مدل Regression

| متغیر | OR | CI 95% | P |
|---------------------|------|-----------|-------|
| زن (جنس) | ۲/۳۸ | ۱/۲۱-۴/۷۰ | ۰/۰۰۷ |
| غیر از حفره‌ی دهانی | ۱/۶۱ | ۰/۷۹-۲/۳۴ | ۰/۰۰۳ |
| مرحله‌ی بیماری | ۱/۹۷ | ۳/۵۹-۱/۰۹ | ۰/۰۱۷ |

بحث

با وجود پیشرفت‌های اخیر در تکنیک پرتودرمانی و داروهای جدید شیمی‌درمانی و Targeted therapy، درمان سرطان‌های پیشرفته‌ی سر و گردن با شکست همراه بوده است. با افزودن سیس‌پلاتین به این روش‌های درمانی، بهبود در کنترل موضعی و طول عمر در اکثر مطالعات نشان داده شده است (۲).

در این مطالعه، بررسی درمان‌های انجام شده تفاوتی در روش‌های درمانی متفاوت نشان نداد، اما وقتی ارتباط عوامل مختلف مثل جنس، محل تومور در سر و گردن، وجود بیماری همراه، وجود غده‌ی لنفاوی مثبت و مرحله‌ی تومور با هم در نظر گرفته شد، اضافه کردن شیمی‌درمانی باعث کاهش عود گردید. یکی از مشکلات اصلی موجود عدم بررسی بیماران با شرایط یکسان و نیز عدم وجود گروه شاهد بود. در مطالعه‌ی ما عود در مردان بیشتر از زنان بود. در اکثر مطالعات تفاوتی بین عود در مردان و زنان دیده نشده است، اما مطالعات اندکی عود را در مردان بیشتر از زنان گزارش کرده‌اند (۱۰).

بر خلاف انتظار، نتایج بین انجام جراحی و بیوپسی همراه درمان شیمی‌درمانی با یا بدون پرتودرمانی تفاوتی نداشت. این عدم تفاوت می‌تواند چند علت داشته باشد: ۱- ۶۰ درصد بیماران که بیوپسی شده بودند، شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند؛ در صورتی که این فراوانی در افراد جراحی شده، ۲۴ درصد بود. این مسأله می‌تواند گواه این ادعا باشد که اضافه کردن

شیمی‌درمانی به پرتودرمانی ممکن است باعث بهبود کنترل عود در بیماران که جراحی نشده‌اند، شود. این مسأله در عود بیشتر در مرحله‌ی ۳ نسبت به ۴ نیز صادق است. ۲- نسبت محل اولیه‌ی سرطان در دو گروه یکسان نبود. به عنوان مثال در گروه جراحی شده تومور نازوفارنکس صفر درصد، تومور حفره‌ی دهان ۵۴ درصد و حنجره ۳۱ درصد بود. در بیوپسی شده‌ها این درصدها به ترتیب ۴۰، ۱۰ و ۲۵ درصد بود. کنترل موضعی متفاوت تفسیر را مشکل‌تر می‌سازد.

در مقایسه‌ی دو گروه شیمی‌درمانی شده و نشده نیز تفاوتی به دست نیامد. بیماران بیشتری با مرحله‌ی ۴ (نسبت به بیماران مرحله‌ی ۳) شیمی‌درمانی شده بودند که خود می‌تواند یک عامل مخدوش‌کننده در جهت کم‌رنگ جلوه دادن شیمی‌درمانی باشد. همچنین عدم هماهنگی در فراوانی محل تومور اولیه ممکن است سبب مخدوش شدن نتایج شده باشد. در گروه شیمی‌درمانی شده فراوانی تومورهای نازوفارنکس و حفره‌ی دهانی و حنجره به ترتیب ۱۵، ۵ و ۱۳ درصد بود، در صورتی که در گروه شیمی‌درمانی نشده به ترتیب ۶، ۲۵ و ۱۹ درصد بود. از نظر متوسط سنی (۵۵ سال) بین دو گروه تفاوتی وجود نداشت.

از طرفی، انجام آزمون آنالیز Regression بر روی این داده‌ها نشان داد از بین متغیرهای مورد بررسی جنس، محل تومور و مرحله‌ی بیماری از عواملی بودند که در عود بیماری تأثیر معنی‌داری داشتند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از پرسنل محترم بیمارستان سیدالشهدا (ع) برای کمک به تهیه‌ی اطلاعات بایگانی‌شده و همچنین از بیمارانی که حاضر به شرکت در این پژوهش شدند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

به طور کلی این مطالعه نشان داد در گروه مورد بررسی با وجود دریافت شیمی‌درمانی با دوز حداقل در اکثر بیماران و همچنین با وجود نقصان‌های اجرایی که به دلیل عدم وجود امکانات کافی پرتودرمانی وجود داشت، اضافه کردن شیمی‌درمانی نتایج درمان را بهبود بخشیده است.

References

1. Bentzen SM, Harari PM, Bernier J. Exploitable mechanisms for combining drugs with radiation: concepts, achievements and future directions. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(3): 172-80.
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 92-8.
3. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 69-76.
4. Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, Magne N, Poissonnet G, Ramaioli A, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4): 983-94.
5. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(22): 2091-8.
6. Laccourreye O, Veivers D, Bassot V, Menard M, Brasnu D, Laccourreye H. Analysis of local recurrence in patients with selected T1-3N0M0 squamous cell carcinoma of the true vocal cord managed with a platinum-based chemotherapy-alone regimen for cure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(4): 315-21.
7. Forastiere AA, Maor M, Weber RS. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx--Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 284s.
8. Karakoyun-Celik O, Norris CM, Jr., Tishler R, Mahadevan A, Clark JR, Goldberg S, et al. Definitive radiotherapy with interstitial implant boost for squamous cell carcinoma of the tongue base. *Head Neck* 2005; 27(5): 353-61.
9. Argiris A, Jayaram P, Pichardo D. Revisiting induction chemotherapy for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19(6): 759-70.
10. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18(6B): 4779-86.

Results of Treatment of Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer by Radiotherapy with or without Chemotherapy

Mahnaz Roayaei MD¹, Abbas Gookizadeh MD², Ali Mehrabi Kooshki MSc³,
Dordaneh Ebrahimi MD⁴, Hoda Mahdavi MD⁵

Abstract

Background: Locally advanced tumors in the head and neck region are malignancies extended from their primary location with no distant metastasis. The main aim of this research was to assess whether the addition of chemotherapy to radiotherapy was able to increase the locoregional control of advanced squamous cell carcinoma (SCC) of head and neck in a cancer referral center.

Methods: In this cohort study, 215 patients with locoregionally advanced head and neck carcinoma (stages III or IV) who had received conventional radiotherapy (60-70 Gy in 35 fractions) were evaluated. 92 patients had received chemoradiation and 123 patients had received radiotherapy alone. Demographic data was collected from the patients' records. The two groups were compared for local recurrence at each site.

Findings: Rates of local recurrence in the radiotherapy and chemoradiation groups were not significantly different ($P = 0.100$). However, in patients who did not undergo surgery, chemoradiation was superior to radiotherapy. Moreover, gender, site of tumor, and tumor grade were significantly related with disease recurrence ($P = 0.019$).

Conclusion: Our findings showed that adding chemotherapy to conventional radiotherapy may be able to increase the locoregional control of SCC in patients who do not undergo surgery. These findings help improve currently practiced SCC therapeutic strategies.

Keywords: Head and neck neoplasms, Local neoplasm recurrence, Radiotherapy, Adjuvant chemotherapy

* This paper is derived from a specialty thesis No. 11061 in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Assistant Professor, Department of Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Associate Professor, Department of Radiotherapy, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Department of Epidemiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Radiotherapist, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁵ Resident, Department of Radiotherapy, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hoda Mahdavi MD, Email: hoda.mahdavi@gmail.com