

# بررسی نقش پرتو درمانی و شیمی درمانی توام در درمان تومورهای سلول سنگفرش سر و گردن

دکتر احمد مصلائی<sup>۱</sup>، دکتر محمد حسن لاری زاده، دکتر محمد جواد ثعلبیان، دکتر جعفر احمد کهنعلی

## چکیده مقاله

**مقدمه.** تومورهای سلول سنگفرشی شایعترین تومور ناحیه سر و گردن می‌باشند. بر اساس مرحله بیماری در درمان این تومورها از پرتو درمانی و یا جراحی استفاده می‌شود. به منظور بهبود نتایج درمانی اضافه کردن شیمی درمانی به پرتو درمانی مورد توجه قرار گرفته است. اما کرایه این روش هنوز مورد اختلاف نظر است. هدف از این پژوهش مقایسه پاسخ به درمان و عود تومور بین دو روش پرتو درمانی توام با شیمی درمانی و پرتو درمانی تنها بود.

**روشها.** این کار آزمایشی بالینی بر روی ۱۵۵ بیمار مبتلا به تومور سلول اسکواموس سر و گردن که به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند انجام شد. یک گروه تحت پرتو درمانی قرار گرفتند (۹۰ بیمار) و گروه دیگر علاوه بر پرتو درمانی، سیس پلتین ( $100\text{mg}/\text{m}^2$ ) و ۵ فلور و اوراسیل ( $750\text{mg}/\text{m}^2$ )، هم دریافت کردند (۶۵ بیمار). شیمی درمانی هر سه هفته یکبار تکرار شد. پرتو درمانی به صورت سنتی (۲گری در هر بار و ۵ بار در هفته)، با دوز کلی ۷۰-۵۰گری داده شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون دقیق فیشر و آزمون t مستقل استفاده شد.

**نتایج.** پاسخ اولیه در ۶۹/۴٪ بیماران گروه پرتو درمانی و ۸۵/۷٪ بیماران گروه پرتو درمانی و شیمی درمانی دیده شد ( $P < 0/05$ ) عود تومور (به صورت موضعی، منطقه‌ای یا متاستاز دور دست) در ۴۶/۷٪ از بیمارانی که تحت پرتو درمانی قرار گرفتند، اتفاق افتاد. در گروه دیگر این میزان، ۲۶/۲٪ بود ( $P < 0/05$ ). میانگین فاصله زمانی بین اتمام درمان و بروز عود در گروه به ترتیب ۸/۵۷ ماه و ۷/۱۷ ماه بود ( $P < 0/05$ ).

**بحث.** این مطالعه نشان داد که اضافه کردن رژیم شیمی درمانی شامل سیس پلاتین و ۵-فلورواورسیل به پرتو درمانی، باعث افزایش میزان پاسخ به درمان و کاهش موارد عود در تومورهای سلول اسکواموس سر و گردن می‌شود.

● واژه‌های کلیدی: تومور سلول سنگفرشی، تومور سر و گردن، پرتو درمانی، شیمی درمانی

## مقدمه

تومورهای سلول سنگفرشی ناحیه سر و گردن، مجموعه ناهمگونی از تومورها را شامل می‌شود، 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، و عوارض ناشی از درمان در نظر گرفته می‌شود. (۱) به طور کلی در سرطانهایی که در مرحله اولیه هستند،

لحاظ ( $T_2, T_1$ ) پرتو درمانی یا جراحی انجام می‌گیرد و نتیجه این دو روش از کنترل موضعی و میزان بقا یکسان می‌باشد. در مراحل پیشرفته‌تر معمولاً از جراحی و پرتو درمانی، با هم استفاده می‌شود و بیمارانی که به دلایلی برای جراحی مناسب نیستند، فقط تحت پرتو درمانی قرار می‌گیرند (۳ - ۱). نقش اصلی شیمی درمانی به صورت تسکینی در موارد عود یا متاستاز می‌باشد (۲). علیرغم این درمانهای رایج، ۵۰ درصد از بیماران (در ضایعات بیش از بیماران  $T_4$  و  $T_3$  ۵۰ درصد) دچار عود موضعی خواهند شد و در ۳۰ درصد در طول بیماری متاستاز اتفاق خواهد افتاد. ۱۰ درصد بیماران در هنگام مراجعه متاستاز دارند و میزان متاستاز دوردست در اتوپسی‌ها، ۴۰ تا ۵۰ درصد گزارش شده است. میزان بقاء کلی برای بیمارانی که تومور آنها کامل برداشته شده است، ۴۰ درصد بوده است (۲، ۴، ۵). با توجه با این نتایج ضعیف، درمان ترکیبی به صورت تجویز شیمی درمانی با جراحی یا پرتو درمانی، به منظور بهبود میزان بقاء و کنترل موضعی و کاهش متاستاز دوردست، در کارآزمایی‌های بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. اما نتایج این کارآزمایی‌های متناقض می‌باشد. (۲) این مطالعه جهت مقایسه دو روش شیمی درمانی توأم با پرتو درمانی و پرتو درمانی تنها در درمان تومورهای سلول سنگفرشی سر و گردن انجام شد.

## روشها

این کارآزمایی، بالینی بر روی بیماران مبتلا به تومور سلول سنگفرشی سر و گردن، که با تشخیص قطعی آسیب‌شناسی به بخش پرتو درمانی مراجعه کردند، انجام شد. ابتدا از کلیه بیماران بررسی‌های آزمایشگاهی، شامل: شمارش کامل خون محیطی، ازت اوره خون و کراتین خون، آزمایش عملکردی کبدی، سدیم و پتاسیم، گرافی ساده از قفسه سینه و MRL یا CT Scan از ناحیه سر و گردن به عمل آمد. CT Scan ریه و مغز و اسکن رادیواکتیو استخوان و سونوگرافی کبد جهت تعیین متاستاز در بیماران علامت دار انجام شد. معیارهای خروجی از طرح عبارت بودند از متاستاز کبدی، ریوی، مغز و استخوان و نارسایی کلیوی. سپس بیماران به صورت تصادفی ساده در دو گروه قرار گرفتند.

گروه اول (۱۰۰ بیمار) تحت پرتو درمانی و گروه دوم (۱۰۰ بیمار) تحت پرتو درمانی و شیمی درمانی توأم قرار گرفتند.

۱ - بیمارستان نمازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بخش پرتو درمانی

میزان عود در گروه پرتو درمانی به طور معنی داری بیشتر از گروه پرتو درمانی و شیمی‌درمانی توأم بود ( $P < 0/001$  و  $RR = 2/33$ ) ارتباط معنی داری بین میزان عود و جنسیت بیماران وجود نداشت. از طرفی با روش مانتل هانزل در مورد میزان عود با تفکیک جنسی Crude RR برابر  $1/61$  و mantel-haenzel برابر  $1/66$  ( $1/11 - 2/75$ ) بود که در این مورد نیز جنسیت بیمار عامل مخدوش کننده نبود.

ارتباط معنی داری بین میانگین سنی بیماران و پاسخ به درمان و عود تومور در گروههای درمانی وجود نداشت. میزان عود در ضایعات  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  و  $T_4$  درصد و در ضایعات  $T_3$ ,  $T_4$  و  $T_4$  درصد بود. این مقدار در بیماران با درگیری گروه لنفی و بدون درگیری گره لنفی به ترتیب  $41/9$  و  $32/8$  درصد بود. اما هیچکدام از این تفاوتها از لحاظ آماری معنی دار نبود. میانگین فاصله زمانی بین پایان درمان و بروز عود در گروه پرتو درمانی،  $8/57 \pm$  ماه و در گروه پرتو درمانی و شیمی‌درمانی  $6/36 \pm 7/17$  ماه بود که تفاوت معنی داری بین آنها وجود نداشت.

جدول ۱: مشخصات بیماران از لحاظ سن، جنس، مرحله بیماری و

محل تومور	
میانگین سنی بر حسب سال: (دامنه)	۵۸ (۱۷-۸۰)
۲- جنسیت:	۱۰۶ (۶۸/۴)
تعداد مرد (%)	۲۹ (۳۱/۶)
تعداد زن (%)	
۳- مرحله بیماری: (%)	(۷۰)۴۵/۱۶
$T_1-T_2$	۸۵(۵۴-۸۴)
$T_3-T_4$	۸۷(۵۶/۱۲)
$N_0$	۶۸(۴۳/۸۸)
$N_{1-3}$	
۴- محل تومور: (تعداد)	۶۵
حنجره	۱۷
هیپوفارنکس	۳۷
نازوفارنکس	۲۴
حفره دهان	۱۲
سینوسها و حفره بینی	

بیمارانی که به عللی درمان آنها به اتمام نرسید و یا بعد از درمان برای بررسی نتایج درمان مراجعه نکردند (۱۰ بیمار از گروه اول و ۳۵ بیمار از گروه دوم)، از مطالعه کنار گذاشته شدند. در مجموع ۱۵۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند.

جهت پرتو درمانی از کبالت ۶۰ و دوز  $7000 - 5000$  سانتی گری، براساس محل تومور و مرحله بیماری استفاده شد. بعد از دریافت  $4600$  سانتی گری، طناب نخاعی از میدان درمان خارج می‌شد. رژیم شیمی‌درمانی در گروه دوم شامل: سیس پلاتین ( $100mg/m^2$ ) و  $5 -$  فلوروآوراسیل ( $750mg/m^2$ ) هر سه هفته یکبار و برای ۶ دوره بود. پس از درمان بیماران به مدت  $24 - 6$  ماه (میانگین ۱۰ ماه) پیگیری شدند. تعیین پاسخ به درمان (کامل یا نسبی) و عود بیماری براساس معاینه، شرح حال، بررسی‌های تصویرنگاری و نمونه‌گیری 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  $a < 0/05$  در نظر گرفته شد. جهت بررسی و کنترل عوامل مخدوش کننده از روش مجذور کای مانتل - هانزل (Mantel Haenzel) استفاده شد.

## نتایج

خصوصیات بیماران از لحاظ سن، جنس، مرحله بیماری و محل اولیه تومور در جدول یک نمایش داده شده است. در جدول ۲ میزان پاسخ به درمان (کامل و نسبی) و عود تومور (موضعی، گره لنفاوی گردن و متاستاز دوردست) در دو گروه درمانی مقایسه شده است. میزان پاسخ به درمان در گروه پرتو درمانی و شیمی‌درمانی توأم به طور معنی داری بیشتر از گروه پرتو درمانی بود ( $P < 0/03$ ). در کل بیماران و در گروه پرتو درمانی، میزان پاسخ به درمان در زنان بیشتر از مردان بود ( $P < 0/03$ ). اما تفاوت جنسی در گروه شیمی‌درمانی و پرتو درمانی توأم از لحاظ پاسخ به درمان، معنی دار نبود. همچنین با استفاده از روش تفکیک مانتل - هانزل میزان عود در دو جنس جداگانه محاسبه شده و میزان crude RR برابر  $1/41$  و mantel-haenzel weighted RR برابر  $1/40$  ( $1/15 - 1/70$ ) بود. با توجه به نزدیکی این دو شاخص و با توجه به اینکه حدود اطمینان mantel-haenzel weighted RR بیشتر از یک می‌باشد چنین نتیجه‌گیری شد که جنسیت در این مطالعه عامل مخدوش کننده نبوده

جدول ۲: مقایسه فراوانی مطلق (و نسبی) نتایج درمانی در گروههای مورد مطالعه

گروه نتایج درمان	پرتو درمانی	پرتو درمانی و شیمی‌درمانی	کل بیماران
پاسخ به درمان	۵۹(۶۹/۴)	۵۴(۸۵/۷)	۱۱۳(۷۶/۴)
عود: کل موارد عود	۳۲(۴۶/۷)	۱۷(۲۶/۲)	۵۹(۳۸/۱)
موضعی	۱۸(۴۱/۸۶)	۶(۳۳/۳۳)	۲۴(۳۹/۲۴)
گره لنفاوی	۱۴(۳۲/۵۵)	۶(۳۳/۳۳)	۲۰(۳۲/۷۸)

## بحث

گروه پرتو درمانی و شیمی‌درمانی به طور معنی داری کمتر از پرتو درمانی تنها بود (۲۶/۲٪ در مقابل ۴۶/۷٪) در مطالعه‌ای که بر روی تومورهای پیشرفته موضعی نازوفارینکس انجام پذیرفت، میزان عود در گروه پرتو درمانی تنها ۳۳٪ و در گروه پرتو درمانی و شیمی‌درمانی 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٪ بیماران که شیمی‌درمانی توأم دریافت کردند دچار عود موضعی منطقه‌ای شدند (۷). در مورد نقش شیمی‌درمانی درمان همزمان با پرتو درمانی در افزایش میزان بقا، نتایج مطالعات مختلف، متناقض است. در این بررسی، به علت کوتاه بودن مدت پیگیری بیماران، میانگین میزان بقا قابل اندازه‌گیری نبود. در گزارشی که آرماند و همکارانش با بررسی نتایج چند کارآزمایی بالینی ارائه دادند، نقش شیمی‌درمانی در افزایش میزان بقا مورد سوال است. در این گزارش پیشنهاد شده است که در بیماران که از لحاظ عود موضعی یا متاستاز دوردست در معرض خطر بالا هستند، بهتر است از رژیم پرتو درمانی و شیمی‌درمانی توأم بهره جست (۵).

براساس مطالعه حاضر می‌توان نتیجه‌گیری نمود که شیمی‌درمانی توأم با پرتو درمانی در تومورهای سر و گردن کنترل موضعی تومور را افزایش داده و عود بیماری را کاهش می‌دهد. ولی همانطور که در مطالعات دیگر هم به آن اشاره شده است، تا زمانی که نقش شیمی‌درمانی با افزایش میزان بقا به اثبات نرسد، درمان ترکیبی فقط باید به صورت کارآزمایی بالینی در درمان این تومور انجام پذیرد.

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 شیمی‌درمانی و پرتودرمانی ترکیبی بوده است. هدف از افزودن شیمی‌درمانی به پروتکل درمانی، افزایش کنترل موضعی و منطقه‌ای، کاهش متاستاز دوردست و افزایش میزان بقا می‌باشد. چنین تصور می‌شود که شیمی‌درمانی همزمان با پرتو درمانی باعث تأخیر در ترمیم سلولهای صدمه دیده ناشی از پرتو درمانی، افزایش حساسیت تومور به پرتو درمانی، از بین بردن متاستازهای مخفی و در نهایت افزایش میزان بقا شود (۷). تاکنون رژیم‌های مختلفی به کار گرفته شده است. اما از بررسی این مطالعات چنین به نظر می‌رسد که مؤثرترین رژیم ترکیب سیس پلاتین و ۵ - فلوروراسیل می‌باشد (۱).

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که افزودن سیس پلاتین و ۵ - فلوروراسیل به پرتو درمانی باعث افزایش میزان پاسخ به درمان نسبت به پرتو درمانی تنها می‌شود (۸۵/۷٪ در مقابل ۶۹/۴٪). در مطالعه‌ای که توسط Fountiziles و همکاران (۱۹۹۴) بر روی تومورهای پیشرفته موضعی سر و گردن انجام پذیرفت، استفاده از پرتو درمانی همزمان با سیس پلاتین و ۵ - فلوروراسیل باعث بهبود کنترل موضعی شد. به طوریکه میزان پاسخ به درمان به صورت کامل و نسبی به ترتیب ۷۲٪ و ۱۰٪ بود (۸). در مطالعه دیگر که توسط Adelstein و همکاران (۲۰۰۰) انجام شد، افزودن شیمی‌درمانی با رژیم مذکور هیچ تأثیری در بهبود پاسخ به درمان نسبت به پرتو درمانی به تنهایی نداشت (۹). در مطالعه ما میزان عود در

## مراجع

- 1- Stimson P. Shtantz, Iovis B. Harrison, Arlene A. Forastiere. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, Nasopharynx, oral cavity, and oropharynx. In: cancer: principles & practice of oncology. 6th. Philadelphia, USA: T. Devita 2001; p 796-860.
- 2- Roger stupp, Ralph R. Weichselbaum. Combined modality therapy of head and neck cancer. *Suminars in oncology* 1994. vol 21, No 3: 349-358.
- 3- Motan sunthariingam, Michael L. HAAS, et al. The use of carboplatin and paclitaxel with daily radiotherapy in patients with locally advanced scc of the head and neck. *Int. J. radiation oncology Bio. Phys:* 2000 (47) 1: 49-56
- 4- Everett E. Vokes, Daniel J. Haraf, William R. panje, et al. Hydroxyurea with concomitant Radiotherapy in head and neck cancer. *Semin. onc.* 1992; 19(3)(supp9): 53-58.
- 5- J.P Armand and c. couteau, chemotherapy in head and neck cancer. *European Journal of cancer* 1995, 31 (5): 819 - 822.
- 6- Chan A. T. C, Teo P.M.L, Negan R. K. Cancurrent chemotherapy Radiotherapy compared with rediotherapy alone in Locoregionally advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Jourani of Clinical Oncology* 2002; vol 20(8): 2038-2044.
- 7- Tirindelli, De campora, Enrico, Givinazzo. Accelerated hyperfractionated radiotherapy and concurrent infusion chemotherapy in locally advanced head and neck nancer 2002; 25(5): 431-437.

- 8- Fountzilas-G, Skarlos- D, Kosmidis- P, Sanantas- E. Radiation therapy and concurrent cisplatin administration in locally advanced head and neck cancer. *Acta- Oncol* 1994; 33(7): 825-30
- 9- Adelstein DJ, Adana GL, Li Y. A phase II comparison of standard radiation therapy versus radiotherapy concurrent with cisplatin in patients with unresectable scc of head and neck cancer. *Proc Am erican Soc* 1998; 16: 1318.
- 10- Sarraf M, Leblance M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer *J-Clin Oncol* 1998; 16: 1310.