

گزارش کوتاه (Brief Report)

نتایج روش‌های مختلف درمان در لنفومای هوچکین مراحل اولیه بالای دیافراگم در شمال شرق ایران

چکیده

زمینه و هدف: در مورد روش درمان مناسب برای بیماری هوچکین در مراحل اولیه هنوز بحث وجود دارد. هدف از این مطالعه ارزیابی نتایج روش‌های مختلف درمان در لنفومای هوچکین مراحل اولیه بالای دیافراگم بود.

روش بررسی: پرونده پزشکی ۱۰۵ بیمار مناسب (۴۹، مرحله یک - ۵۹، مرحله دو) که در بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان‌های قائم و امید مشهد بین بهار ۱۳۷۴ تا بهار ۱۳۷۹ درمان شده بودند، به صورت گذشته‌نگر بررسی شد. ۲۶ بیمار علائم B و ۵ نفر توده حجیم مدیاستینال داشتند. درمان بیماران شامل شیمی‌درمانی تنها (۴۳ مورد)، پرتودرمانی تنها (۴۶ مورد)، ۴۰ مانتل و ۶ پرتودرمانی تمام غدد لنفاوی) و درمان ترکیبی (۱۶ مورد) بود. میزان‌های بقا با مدل Kaplan-Meier بررسی شد. تست Log-rank برای مقایسه میزان‌های بقا بین گروه‌های مختلف استفاده شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۲۵ سال و نسبت مرد به زن ۱/۵۶ به یک بود. در مقایسه با گروه رادیوتراپی تنها، در گروه شیمی‌درمانی اولیه و درمان ترکیبی موارد بیشتری با عوامل نامساعد کننده پیش‌آگهی مانند علائم B و توده مدیاستینال حجیم، ESR بیش از ۴۰ و مرحله دو بیماری وجود داشت. برای گروه شیمی‌درمانی، درمان ترکیبی و پرتودرمانی اولیه میزان بقا آزاد از بیماری ۵ ساله به ترتیب ۷۲/۵ درصد، ۸۲/۵ درصد و ۵۶/۲ درصد ($P < 0/05$) میزان بقا ۵ ساله مختص بیماری به ترتیب ۸۲/۹ درصد، ۹۱/۶ درصد و ۸۲/۵ درصد به دست آمد. نتیجه‌گیری: علی‌رغم داشتن موارد بیشتر با عوامل نامساعدکننده پیش‌آگهی، در بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی تنها یا درمان ترکیبی قرار گرفته بودند، میزان عود کمتری مشاهده شد. اما اختلاف قابل توجهی در میزان بقا مختص از بیماری ۵ ساله بین روش‌های مختلف درمانی مشاهده نگردید.

کلیدواژه‌ها: بیماری هوچکین - بالای دیافراگم - مرحله کلینیکی اولیه - پرتودرمانی - شیمی‌درمانی

دکتر مهدی سیلانیان طوسی
استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
دکتر امیر آل داود
استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
دکتر کاظم انوری
استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نویسنده مسئول: دکتر مهدی سیلانیان طوسی
پست الکترونیکی: mehdi.seilaniantoosi@gmail.com

نشانی: مشهد، خیابان کوهسنگی، بیمارستان امید
تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۰۷۰۹۶
نمابر: ۸۴۲۸۶۲۲

وصول مقاله: ۸۴/۵/۱۵
اصلاح نهایی: ۸۴/۹/۲۲
پذیرش مقاله: ۸۴/۱۰/۲۰

مقدمه

درمان بیماری هوچکین با معرفی روش‌های موثر شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در دهه‌های اخیر پیشرفت قابل توجهی داشته است. با توجه به بقای خوب این بیماران، در سال‌های اخیر به مسأله عوارض جانبی دیررس درمان نظیر بدخیمی (۱) توجه بیشتری می‌شود. شناخت عوامل پیش‌آگهی در انتخاب روش مناسب درمان کمک‌کننده هستند. در حال حاضر براساس شاخص‌هایی نظیر سن، علائم سیستمیک، ESR و وجود یا عدم وجود توده مدیاستینال حجیم و تعداد نواحی لنفاوی درگیر لنفومای هوچکین در مراحل اولیه به دو گروه مطلوب و نامطلوب تقسیم می‌شود (۳ و ۲).

هدف از این مطالعه گذشته‌نگر، بررسی نتایج روش‌های مختلف درمان در بیماران مبتلا به لنفومای هوچکین اولیه کلینیکی بالای دیافراگمی در بیمارستان‌های قائم و امید مشهد بوده است.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی و گذشته‌نگر روی ۱۰۵ بیمار در مراحل اولیه کلینیکی بالای دیافراگمی (۴۶ مرحله یک - ۵۹

مرحله دو) درمان شده بین بهار ۱۳۷۴ و بهار ۱۳۷۹ در بخش‌های رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان‌های قائم و امید مشهد بررسی شدند. ارزیابی قبل از درمان شامل بررسی‌های آزمایشگاهی معمول، اسکن کامپوتری یا سونوگرافی شکم و لگن، رادیوگرافی قفسه‌صدری و بیوپسی مغز استخوان (در صورت مورد) بود. بیماران به صورت معمول بعد از درمان هر ۲ ماه در طی سال اول، هر ۳ ماه در طی سال دوم و هر ۶ ماه بعد از آن پیگیری شده بودند.

درمان بیماران شامل شیمی‌درمانی تنها (۴۳ مورد)، پرتودرمانی تنها (۴۶ مورد) و درمان ترکیبی (۱۶ مورد) بود. تمام بیماران با علائم B و توده مدیاستینال حجیم تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند. پرتودرمانی تکمیلی برای بیماران با توده مدیاستینال حجیم و باقی‌مانده آدنوپاتی بعد از شیمی‌درمانی انجام شده بود. برای بقیه بیماران تصمیم برای روش درمان براساس ترجیح پزشک بود. البته مرحله بیماری (یک در مقابل دو) تاثیر قابل توجهی بر انتخاب روش درمان داشت (جدول یک).

رژیم شیمی‌درمانی استفاده شده شامل رژیم استاندارد

جدول ۱: مقایسه مشخصات ۱۰۵ بیمار مبتلا به بیماری هوچکین در مراحل اولیه ناحیه فوق دیافراگمی به تفکیک روش اولیه درمان

کای دو ارزش P	درمان ترکیبی تعداد کل: ۱۶ تعداد (درصد)	پرتودرمانی تعداد کل: ۴۶ تعداد (درصد)	شیمی درمانی تعداد کل: ۴۳ تعداد (درصد)	مشخصات بیماران	
				جنس	سن
طبیعی	۱۰ (۶۲/۵)	۲۹ (۶۳)	۲۵ (۵۸/۲)	مرد	بیشتر مساوی ۵۰ کمتر از ۵۰
	۶ (۳۷/۵)	۱۷ (۳۷)	۱۸ (۴۱/۷)	زن	
طبیعی	۶ (۳۷/۵)	۶ (۱۳)	۶ (۱۳/۹)	MC,LD	مرحله یک مرحله دو
	۱۰ (۶۲/۵)	۴۰ (۸۷)	۳۷ (۸۶/۱)	ND,LP	
P < ۰/۰۵	۵ (۳۱/۲)	۱۶ (۳۴/۸)	۲۱ (۴۸/۸)	دارد	توده مدیاستن حجیم ندارد
	۱۰ (۶۲/۵)	۲۹ (۶۲/۲)	۲۱ (۴۸/۸)	ندارد	
P < ۰/۰۵	۵ (۳۱/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	دارد	علایم B
	۱۱ (۶۸/۸)	۴۶ (۱۰۰)	۲۱ (۴۸/۸)	ندارد	
P < ۰/۰۵	۸ (۵۰)	۵ (۱۰/۸)	۱۶ (۳۷/۲)	بیشتر مساوی ۴۰	ESR
	۸ (۵۰)	۴۱ (۸۹/۲)	۲۷ (۶۲/۸)	کمتر از ۴۰	

MC: Mixed-cellularity; LD: Lymphocyte-depleted; NS: Nodular-sclerosis; LP: Lymphocyte-predominant

یافته‌ها

از میان بیماران ۶۴ مرد (۶۱ درصد) و ۴۱ نفر زن (۳۹ درصد) بودند. میان سنی بیماران در زمان تشخیص ۲۵ سال (بین ۴ تا ۷۴ سال) بود. زیرگروه‌های آسیب‌شناسی شامل mixed-cellularity در ۳۸ بیمار (۳۶/۲ درصد)، nodular-sclerosis در ۳۱ نفر (۲۹/۵ درصد)، lymphocyte predominant در ۲۹ نفر (۲۷/۶ درصد) و lymphocyte-depletion در ۴ بیمار (۳/۸ درصد) می‌شد. در ۳ بیمار نیز زیر گروه آسیب‌شناسی مشخص نشده بود. نسبت به گروه پرتودرمانی تنها در گروه شیمی درمانی یا درمان ترکیبی به طور قابل ملاحظه تعداد بیشتری از بیماران با عوامل نامساعدکننده پیش‌آگهی نظیر علائم B، توده حجیم مدیاستینال و مرحله دو (در مقابل مرحله یک) مشاهده می‌شود. (جدول یک).

میان مدت پیگیری از زمان تشخیص ۴۰ ماه (بین ۱۰ تا ۹۶ ماه) به دست آمد. در طی پیگیری در ۲۹ بیمار عود مشاهده شد که از این میان ۱۷ مورد بعد از پرتودرمانی اولیه با میان زمان تا عود ۹/۵ ماه (بین ۲ تا ۴۸ ماه)، ۱۰ مورد بعد از شیمی درمانی اولیه با میان زمان تا عود ۱۳ ماه (بین ۴ تا ۳۲ ماه) و ۲ مورد بعد از درمان ترکیبی (۲۰ و ۲۹ ماه بعد از درمان) بود. در میان گروه پرتودرمانی اولیه میزان عود برای گروهی که تحت رادیوتراپی تمام غدد لنفاوی قرار گرفته بودند ۳۳/۳ درصد (۲ از ۶ نفر) و برای گروهی که روش مانتل در مورد آنها تجویز شده بود ۳۷/۵ درصد (۱۵ از ۴۰ نفر) به دست آمد. از میان ۱۵ بیماری که بعد از پرتودرمانی مانتل عود کرده

(doxorubicin, bleomycin, vinblastine, ABVD) ، dacarbazine) برای ۴۴ ، LOPP) ، chlorambucil) ، vincristin, procarbazine, prednisolon) برای ۹ و رژیم COPP) ، cyclophosphamide, vincristine, procarrbazine) ، prednisolone) برای ۶ مورد بود (۴). شیمی درمانی بین ۴ تا ۱۰ دوره (میان ۶ دوره) تجویز شده بود.

دستگاه کبالت ۶۰ برای پرتودرمانی مورد استفاده قرار گرفته بود. میدان‌های پرتودرمانی مورد استفاده شامل میدان مانتل (۴۸ مورد، ۴۰ نفر اولیه و ۸ مورد به عنوان درمان تکمیلی)، پرتودرمانی تمام نواحی لنفاوی (۶ بیمار) و پرتودرمانی برای نواحی درگیر (۸ بیمار به عنوان درمان تکمیلی) بود. تمام بیماران با درگیری مدیاستینال تحت پرتودرمانی زیر دیافراگم قرار گرفته بودند. میان دوز اشعه درمانی ۴۰ Gy (بین ۳۰ Gy تا ۴۵ Gy) با دوز روزانه ۱/۷ Gy تا ۱/۸ Gy ثبت گردید.

محاسبات آماری

میزان بقاء مختص بیماری (Disease Specific Survival) و میزان بقاء آزاد از پیشرفت بیماری (Progression free survival, PFS) با کمک مدل کاپلان مایر (Kaplan-Meier) محاسبه شد. آزمون Log-rank برای مقایسه منحنی‌های بقاء بین گروه‌ها مورد استفاده قرار گرفت. آزمون کای دو برای مقایسه خصوصیات کلینیکی بین گروه‌های مختلف استفاده شد.

جدول ۲: مقایسه نتایج درمان در بین روش های مختلف درمانی برای بیماران هوچکین مراحل اولیه کلینیکی فوق دیافراگمی

روش درمان	5-year PFS %±SE	Log-rank ارزش P	5-year survival %±SE	Log-rank ارزش P
پرتودرمانی	۵۶/۲±۸	<۰/۰۵	۸۲/۵±۶	طبیعی
شیمی درمانی	۷۲/۵±۷		۸۲/۹±۷	
درمان ترکیبی	۸۲/۲±۱۱		۹۱/۶±۸	

PFS: Progression free survival; SE: standard error

از درمان های ترکیبی، مرحله بندی با لاپاراتومی به ندرت توصیه می شود (۴).

در مطالعه ما از میان ۶ بیماری که تحت پرتودرمانی تمام غدد لنفاوی قرار گرفته بودند، ۲ مورد عود مشاهده شد. به علت کم بودن تعداد این بیماران نمی توان از آن نتیجه گیری خاصی کرد. به هر حال نتیجه یک مطالعه روی ۹۴ بیمار با مرحله کلینیکی IA و IIA که تحت پرتودرمانی تمام غدد لنفاوی و طحال قرار گرفته بودند، میزان عود در حد قابل پذیرش (۱۰/۵ درصد) به دست آمد (۹).

روش دیگر درمان برای بیماری هوچکین در مراحل اولیه درمان ترکیبی (combined-modality therapy) می باشد. در طی مطالعات تصادفی شده نشان داده شده که الف) درمان ترکیبی نسبت به پرتودرمانی رادیکال (۱۰) یا شیمی درمانی تنها (۱۱) نتایج بهتری از لحاظ کنترل بیماری دارد، ب) درمان ترکیبی نسبت به رادیوتراپی رادیکال از لحاظ میزان بروز عوارض دیررس به خصوص بدخیمی برتر است (۱۲)، ج) می توان میدان پرتودرمانی را به نواحی درگیر محدود نمود (۱۳)، د) می توان دوز اشعه درمانی را از ۴۰ Gy به ۳۰ Gy و حتی کمتر کاهش داد (۱۴)، ه) تنها ۴ دوره شیمی درمانی ABVD (و احتمالاً ۲ دوره در بیمار با شرایط مطلوب) در درمان ترکیبی کافی است (۱۵).

برای مقایسه بهتر روش های مختلف درمان انجام یک مطالعه تصادفی شده و با مدت مناسب پیگیری لازم و تعداد بیشتر بیماران می باشد تا علاوه بر میزان موفقیت درمان سمیت دیررس درمان نیز ارزیابی شود. بنابراین انجام یک مطالعه برنامه ریزی شده و آینده نگر و با همکاری مراکز درمانی مختلف پیشنهاد می شود.

نتیجه گیری

نهایتاً، نتایج این مطالعه نشان می دهد که برای بیماری هوچکین اولیه کلینیکی میزان عود بعد از پرتودرمانی اولیه در مقایسه با بیمارانی که تحت شیمی درمانی یا درمان ترکیبی قرار گرفتند، بالاتر است. گرچه در میزان بقاء تفاوت چندانی بین

بودند محل عود در ۱۱ بیمار غدد لنفاوی زیر دیافراگم، ۲ نفر بالای دیافراگم و ۲ نفر نیز به صورت بیماری منتشر بود.

در مقایسه با گروه شیمی درمانی اولیه و گروه درمان ترکیبی، بیمارانی که تحت پرتودرمانی اولیه قرار گرفته بودند میزان بقاء آزاد از پیشرفت بیماری پائین تری مشاهده شد (P = ۰/۰۴۸) (اشکال ۱ و ۲). اما به هر حال اختلاف قابل توجهی در میزان بقاء مختص بیماری در میان روش های مختلف درمان مشاهده نشد (جدول ۲).

بحث

علی رغم وجود تعداد بیشتر موارد با عوامل پیش آگهی مطلوب، تعداد بیشتری از موارد عود در گروه پرتودرمانی نسبت به گروه شیمی درمانی یا درمان ترکیبی مشاهده شد. گرچه نهایتاً به علت موثر بودن شیمی درمانی نجاتی بعد از شکست پرتودرمانی در میزان بقاء مختص بیماری بین گروه های درمانی مختلف اختلاف قابل ملاحظه ای پیدا نشد. میزان عود بالا بعد از پرتودرمانی نشان دهنده عدم صحت مرحله بندی کلینیکی در تعداد قابل ملاحظه ای از بیماران می باشد. به ویژه آن که در گروه رادیوتراپی مانتل، بیشتر موارد عود در خارج از میدان درمان اتفاق افتاده بود. به صورت کلی در حال حاضر توصیه می شود از دو روش تشخیصی (مثل سی تی اسکن و لنفانژیوگرافی) برای ارزیابی زیر دیافراگم استفاده شود (۴).

در بررسی ما میزان عود در میان ۴۰ بیماری که پرتودرمانی مانتل تنها دریافت کرده بودند ۳۷/۵ درصد به دست آمد. در مطالعه EORTC H1 نیز با انجام پرتودرمانی مانتل تنها در موارد غیرانتخابی مرحله یک و دو بیماری هوچکین میزان عود حدود ۳۸ درصد گزارش شده است (۵). نتیجه یک مطالعه گذشته نگر با تجزیه و تحلیل عوامل پیش آگهی نشان داد که این روش فقط در مرحله یک بیماری با عوامل پیش آگهی مطلوب مناسب است (۶). گرچه نتایج انجام پرتودرمانی مانتل تنها برای مراحل پاتولوژیک IA و IIA رضایت بخش بوده است (۷ و ۸)، در حال حاضر به خصوص با نتایج خوب حاصل

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب سپاس و تشکر خود را از واحد مدارک پزشکی بیمارستان امید و بخش رادیوتراپی - انکولوژی بیمارستان قائم (عج) مشهد ابراز می‌دارند.

روش‌های مختلف درمان وجود ندارد. به حال بهتر است رادیوتراپی مانتل تنها برای بیماران با شرایط پیش‌آگهی خیلی مطلوب و با انجام بررسی‌های مرحله‌بندی مناسب نگه داشته شود. به نظر می‌رسد بهترین نتایج درمانی از درمان‌های ترکیبی حاصل شده است.

References

- 1) Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. *Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease*. J Clin Oncol. 2003; 21(18):3431-9.
- 2) Mauch P, Tarbell N, Weinstein H, Silver B, Goffman T, Osteen R, et al. *Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: prognostic factors in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic irradiation*. J Clin Oncol. 1988;6(10):1576-83.
- 3) Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, Noordijk EM, Thomas J, et al. *The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group*. Eur J Cancer. 1992;28A(11):1847-50.
- 4) Diehl V, Mauch PM, Lee Harris N. Hodgkin's disease. In: Devita. V.T, Hellman S, Rosenberg S.A. editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp:2020-2068.
- 5) Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JM, Hayat M, Van der Schueren E, et al. *Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987*. Blood. 1989;73(1):47-56.
- 6) Wirth A, Chao M, Corry J, Laidlaw C, Yuen K, Ryan G, et al. *Mantle irradiation alone for clinical stage I-II Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors in 261 patients*. J Clin Oncol. 1999; 17(1):230-40.
- 7) Liao Z, Ha CS, Vlachaki MT, Hagemeister F, Cabanillas F, Hess M, Tucker S, et al. *Mantle irradiation alone for pathologic stage I and II Hodgkin's disease: long-term follow-up and patterns of failure*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(4):971-7.
- 8) Backstrand KH, Ng AK, Takvorian RW, Jones EL, Fisher DC, Molnar-Griffin BJ, et al. *Results of a prospective trial of mantle irradiation alone for selected patients with early-stage Hodgkin's disease*. J Clin Oncol. 2001;19(3):736-41.
- 9) Coleman M, Kaufmann T, Nisce LZ, Leonard JP. *Treatment of nonlaparotomized (clinical) stage I and II Hodgkin's disease patients by extended field and splenic irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(5):1235-8.
- 10) Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, Grogan TM, Unger JM, Wasserman TH, Gaynor ER, Peterson BA, Miller TP, Fisher RI. *Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease*. J Clin Oncol. 2001;19(22):4238-44.
- 11) Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, et al. *Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease*. Blood. 2004;104(12):3483-9.
- 12) Koontz BF, Kirkpatrick JP, Clough RW, Prosnitz RG, Gockerman JP, Moore JO, et al. *Combined-modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early-stage Hodgkin's disease: cure balanced against complications*. J Clin Oncol. 2006;24(4):605-11.
- 13) Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. *ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results*. J Clin Oncol. 2004; 22(14):2835-41.
- 14) Loeffler M, Diehl V, Pfreundschuh M, Ruhl U, Hasenclever D, Nisters-Backes H, et al. *Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease*. J Clin Oncol. 1997;15(6):2275-87.
- 15) Diehl V, Brillant C, Engert A, Mueller RP, Mueller-Hermelink HK, Hermann R. *HD10: Investigating reduction of combined modality treatment intensity in early stage Hodgkin's lymphoma. Interim analysis of a randomized trial of the German Hodgkin Study Group (GHSg)*. J Clin Oncol. 2005; 23(16Supplement): 6506.