

تحقیقی

نتایج درمان قطعی به روش کمورادیوتراپی هم‌زمان در بیماران با کارسینومای سلول سنگفرشی مری

چکیده

زمینه و هدف: جراحی و رادیوتراپی درمان‌های اصلی موضعی برای کارسینومای مری می‌باشند. نتایج رادیوتراپی تنها رضایت بخش نبوده است. هدف از این مطالعه ارزیابی نتایج درمان به روش کمورادیوتراپی قطعی در بیماران مبتلا به کارسینومای سلول سنگفرشی مری بود.

روش بررسی: این مطالعه هم‌گروهی تاریخی آینده‌نگر روی ۱۹۰ بیمار غیر متاستاتیک مبتلا به کارسینومای مری که بین بهار ۱۳۷۹ تا بهار ۱۳۸۳ با هدف درمان قطعی به روش کمورادیوتراپی (۶۴-۵۵ Gy، Cisplatin با دوز mg/m^2 ۱۰۰-۸۰ روز اول و ۵FU با دوز mg/m^2 ۷۵۰-۱۰۰۰ انفوزیون ۲۴ ساعت به مدت ۴ روز) در مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی مشهد تحت درمان قرار گرفته بودند، انجام شد. حداقل یک دوره شیمی‌درمانی هم‌زمان با رادیوتراپی تجویز شده بود.

یافته‌ها: بیماران شامل ۹۹ مرد و ۹۱ زن با میانگین سنی ۶۵ سال (بین ۱۴-۲۵) بودند. میانگین دوز تجویز شده ۶۰ Gy (بین ۶۴-۵۵) و میانگین دوره‌های تجویز شده شیمی‌درمانی ۴ (بین ۱-۸) بود. با میانگین پیگیری ۱۲ ماه (بین ۳-۶۰) میزان بقای یک، دو و سه ساله به ترتیب ۶۷/۸٪، ۴۸/۷٪ و ۳۶/۳٪ درصد به دست آمد. کاهش علائم در ۸۴٪ بیماران با دیسفاژی مشاهده شد. ۱۰۹ بیمار با میانگین پیگیری ۱۴ ماه (بین ۳ تا ۶۰) عاری از عود باقی ماندند که در این میان ۳۴ نفر بیش از ۲۴ ماه پیگیری شده بودند. ۸۱ مورد (۴۲/۶٪ درصد) شکست درمان (۳۴ مورد شکست موضعی ناحیه‌ای، ۱۴ مورد متاستاز دوردست و ۳۳ مورد متاستاز دوردست همراه با شکست موضعی ناحیه‌ای) در طی پیگیری مشخص شد.

نتیجه‌گیری: گرچه کمورادیوتراپی قطعی در گروهی از بیماران مبتلا به کارسینومای سلول سنگفرشی مری باعث بقاء طولانی مدت و حتی درمان قطعی می‌شود، اما هنوز عود موضعی ناحیه‌ای و متاستاز علت عمده شکست درمان می‌باشد.

دکتر مهدی سیلانیان طوسی

استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر سید امیر آل داود

استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر کاظم انوری

استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر غلامحسین نوفروستی

متخصص رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امید

دکتر سمیرا محتشمی

پزشک عمومی، بیمارستان امید

نویسنده مسئول: دکتر سید امیر آل داود

پست الکترونیکی: saaledavood@yahoo.com

نشانی: مشهد، خیابان کوهسنگی، فلکه الندشت، بیمارستان امید

بخش رادیوتراپی انکولوژی

تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۲۶۰۸۲

نمابر: ۸۴۲۸۶۲۲

وصول مقاله: ۸۵/۱۰/۱۶

اصلاح نهایی: ۸۶/۴/۱۳

پذیرش مقاله: ۸۶/۷/۲۵

کلید واژه‌ها: کارسینوم مری - شیمی‌درمانی - رادیوتراپی - کمورادیوتراپی هم‌زمان

مقدمه

امید مشهود درمان شده بودند، انجام گردید. موارد مورد مطالعه بیماران تازه تشخیص و علت انتخاب این روش درمان نیز انتخاب بیمار یا انتخاب پزشک بود. بیماران انتخاب شده دارای وضعیت عملکرد با معیار کارنوفسکی (performance Karnofsky) مساوی یا بالاتر از ۷۰ درصد بود و با هدف قطعی (curative) تحت درمان قرار گرفته بودند. بیماران با متاستاز پارانشیمی به اندام‌های دوردست، دارای فیستول و تهاجم شدید به اندام‌های اطراف از مطالعه حذف شدند.

بررسی‌های قبل از درمان حداقل شامل آزمایش‌های معمول بیوشیمیایی، رادیوگرافی قفسه صدری و بلع باریم، توموگرافی کامپیوتری و سونوگرافی شکم بود.

میزان دیسفاژی از درجه یک تا شش به صورت ذیل طبقه‌بندی گردید: الف) درجه یک: عدم مشکل در خوردن غذا. ب) درجه دو: نیاز به مصرف مایعات برای صرف غذا دارد. ج) درجه سه: قادر به مصرف غذاهای نیمه‌سفت می‌باشد، اما نمی‌تواند غذاهای سفت را مصرف کند. د) درجه چهار: فقط مایعات را مصرف می‌کند. ه) درجه پنج: نمی‌تواند مایعات را مصرف کند، اما قادر به بلع بزاق می‌باشد. ز) درجه شش: بزاق را نمی‌تواند بلع کند.

از نظر محل آناتومیک ضایعه، مری به سه قسمت یک‌سوم فوقانی از کریکوفارنژیوس تا بالای قوس آئورت، یک‌سوم میانی از قسمت فوقانی قوس آئورت تا ورید پولمونر تحتانی و یک سوم تحتانی از ورید پولمونر تحتانی تا محل اتصال مری به معده تقسیم‌بندی شد.

روش معمول درمان در بخش شامل رادیوتراپی با دستگاه کبالت ۶۰ به صورت دو میدان قدام و خلف با حاشیه طولی ۵ سانتی‌متر نسبت به ضایعه بود که در حدود ۳۸۰۰ سانتی‌گری برای حفظ نخاع از روش سه میدانی به صورت یک میدان قدام و دو میدان مایل خلفی استفاده می‌شد. در محدوده ۵۰۰۰ سانتی‌گری میدان‌های درمان روی ضایعه با حاشیه یک تا دو سانتی‌متر متمرکز می‌گردید. دوز نهایی درمان حداقل ۵۵۰۰ و به صورت معمول ۶۰۰۰ سانتی‌گری در ۶ هفته تجویز می‌شد. شیمی‌درمانی شامل Cisplatin با دوز ۸۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای مترمربع بدن روز اول و 5-FU با دوز ۷۵۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم به ازای مترمربع بدن، انفوزیون ۲۴ ساعته برای چهار

کارسینومای مری در ایران احتمالاً به علت عوامل ژنتیک و یا محیطی مختلف دارای شیوع بالائی می‌باشد. برخلاف کشورهای غربی که میزان بروز آدنوکارسینومای مری در حال افزایش می‌باشد، در ایران اسکواموس سل کارسینوما، نوع آسیب‌شناسی غالب می‌باشد (۱). متأسفانه تقریباً تمام بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند که منجر به نتایج درمانی ضعیف می‌شود و بسیاری از مبتلایان نهایتاً به علت بیماری سرطان فوت می‌کنند.

جراحی و رادیوتراپی درمان‌های اصلی برای کنترل موضعی محسوب می‌شوند. گرچه روش‌های جراحی یکی از درمان‌های اصلی کارسینومای مری بوده است، اما میزان بقاء کلی با جراحی به تنهایی ضعیف می‌باشد (۲ و ۳). گرچه برخی از مطالعات نشان‌دهنده نتایج بهتر با درمان‌های ترکیبی نظیر شیمی‌درمانی و رادیوتراپی قبل از جراحی (۴)، یا درمان‌های کمکی بعد از جراحی (۵) نسبت به جراحی تنها بوده، اما نتایج برخی دیگر از بهبود میزان بقاء با درمان‌های ترکیبی حمایت نکردند (۶ و ۷).

بسیاری از بیماران به دلیل مشکلات طبی برای جراحی، عدم پذیرش خود بیمار و یا انتخاب پزشک تحت درمان‌های غیرجراحی قرار می‌گیرند. رادیوتراپی تنها گرچه در حدود ۷۵ درصد موارد باعث تسکین علائم می‌شود (۸)، اما برای حصول درمان قطعی نتایج ضعیفی به دست داده است (۹). در پژوهشی برتری کمورادیوتراپی نسبت به رادیوتراپی تنها در درمان غیرجراحی کارسینومای مری نشان داده شد (۱۰).

این مطالعه به منظور ارزیابی نتایج کمورادیوتراپی قطعی (بدون جراحی) در بیماران ارجاع شده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امید مشهد و بررسی برخی از عوامل احتمالی موثر در پیش‌آگهی آن انجام شد.

روش بررسی

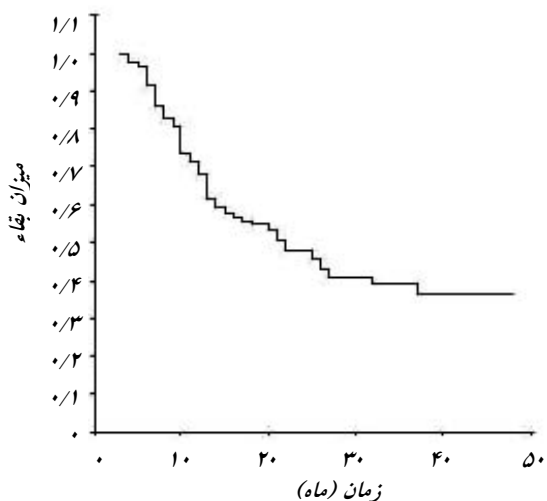
این مطالعه به صورت هم‌گروهی تاریخی آینده‌نگر (Historical and prospective cohort) به وسیله مرکز تحقیقات سرطان مشهد روی بیماران مبتلا به کارسینومای سلول سنگفرشی مری که به روش کمورادیوتراپی قطعی (بدون جراحی) بین بهار ۱۳۷۹ لغایت بهار ۱۳۸۳ در بیمارستان

از درمان ۳ یا ۴ بود (جدول ۱). در ارزیابی حدود یک ماه بعد از اشعه درمانی، اکثر بیماران دیسفاژی نداشته یا احساس ناراحتی مختصر در بلع ذکر می‌شد (۱۲۲ بیمار، ۶۴/۲ درصد). از میان ۱۸۴ بیماری که درجه دیسفاژی ۲ و بالاتر داشتند، در ۱۵۵ مورد (۸۴/۲ درصد) کاهش قابل توجه دیسفاژی ذکر می‌شد و از نتیجه تسکینی درمان به صورت نسبی یا کامل رضایت داشتند.

جدول ۱: درجه دیسفاژی در بیماران قبل و بعد از درمان

| درجه دیسفاژی | قبل از درمان تعداد (درصد) | بعد از درمان تعداد (درصد) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|
| یک | ۶ (۳/۲) | ۱۲۰ (۶۴/۲) |
| دو | ۱۴ (۷/۴) | ۴۱ (۲۰/۵) |
| سه | ۶۶ (۳۴/۷) | ۲۷ (۱۳/۷) |
| چهار | ۷۵ (۳۹/۵) | ۲ (۱/۶) |
| پنج | ۲۳ (۱۲/۱) | ۰ (۰) |
| شش | ۶ (۳/۲) | ۰ (۰) |
| جمع | ۱۹۰ (۱۰۰) | ۱۹۰ (۱۰۰) |

با میانه پیگیری ۱۲ ماه (۳ تا ۶۰ ماه)، میزان بقا یک‌ساله، دو ساله و سه‌ساله به ترتیب ۶۷/۸ درصد، ۴۸/۶ درصد و ۳۶/۳ درصد به دست آمد (نمودار ۱). میانه بقا به میزان ۲۲ ماه (خطای استاندارد: ۳/۰۸، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱۵/۹۷-۲۸/۰۳) ثبت گردید.



نمودار ۱: منحنی میزان بقا در بیماران مبتلا به کارسینومای مری

درمان شده به روش کمورادیوتراپی

روز با توجه به وضعیت عمومی و عملکردی بیمار تعیین می‌شد. حداقل یک نوبت شیمی درمانی همزمان با اشعه درمانی تجویز گردید. شروع شیمی درمانی کمکی بعد از حدود یک هفته از ختم اشعه درمانی و فواصل درمان حداقل سه هفته و با کنترل عناصر خونی و عملکرد کلیوی بود. حداقل ۳ نوبت شیمی درمانی بعد از ختم درمان موضعی در صورت تحمل یا همکاری تجویز می‌شد. بعد از ختم درمان بیماران به صورت معمول هر ۲ ماه در سال اول و سپس هر ۳ ماه پیگیری می‌شدند.

میزان بقا کلی براساس مدل کاپلان مایر از زمان تشخیص تا آخرین ویزیت یا تا زمان مرگ یا نزدیک به مرگ تعیین شد. برای مقایسه منحنی بقا بین گروه‌های مختلف از آزمون لوگ رانک (log rank) استفاده و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار از نظر آماری تلقی گردید.

یافته‌ها

از میان ۱۹۰ بیمار مورد مطالعه، ۹۹ نفر مرد (۵۲/۱ درصد) و ۹۱ نفر زن (۴۷/۹ درصد) بودند. میانه سنی بیماران ۶۵ سال (بین ۲۵ تا ۸۷) و بیشترین موارد در دهه هفتم زندگی مشاهده شد (۷۳ نفر، ۳۸/۴ درصد). محل آناتومیک ضایعه در ۲۶ مورد (۱۳/۷ درصد) ثلث فوقانی، ۶۴ مورد (۳۳/۷ درصد) ثلث میانی و ۱۰۰ مورد (۵۲/۵ درصد) ثلث تحتانی ثبت گردید.

رادویوتراپی با دوز ۵۵۰۰ تا ۶۴۰۰ سانتی‌گری (میانه ۶۰۰۰ سانتی‌گری) با دوز روزانه ۲۰۰ سانتی‌گری ۵ جلسه در هفته تجویز شد. ۱۷۹ نفر (۹۴/۲ درصد) دوز نهائی بیش از ۵۵۰۰ سانتی‌گری و ۱۴۶ مورد (۷۶/۸ درصد) حداقل دوز ۶۰۰۰ سانتی‌گری دریافت کردند. شیمی درمانی بین یک تا ۸ دوره (میانه ۴ دوره) و برای ۱۲۸ نفر (۶۷/۴ درصد) حداقل ۳ دوره شیمی درمانی انجام شد. از ۶۲ بیماری که تحت سه دوره شیمی درمانی بعد از درمان موضعی قرار نگرفته بودند، ۳۸ مورد به علت عدم همکاری یا مراجعه و ۲۴ مورد به علت عوارض درمان و عدم تحمل ادامه درمان بود. عوارض شدید نیاز به توقف یا تاخیر درمان به صورت موکوزیت شدید در ۱۴ (۷/۳ درصد)، تب و لکوپنی در ۳۷ (۱۹/۴ درصد) و اسهال شدید در ۸ بیمار (۴/۲ درصد) مشاهده شد.

در اکثر بیماران (۱۴۱ نفر، ۷۴/۲ درصد) درجه دیسفاژی قبل

جدول ۲: تحلیل تک متغیره تاثیر برخی از عوامل در میزان بقاء

| ارزش P | میزان بقاء سه ساله | | عامل | تعداد |
|--------|-----------------------|-----------------------|--------------|--------------|
| | درصد ± خطای استاندارد | درصد ± خطای استاندارد | | |
| > ۰/۰۵ | ۳۲/۹ ± ۶/۷ | ۹۹ | مرد | جنس |
| | ۴۲/۵ ± ۷/۶ | ۹۱ | زن | |
| > ۰/۰۵ | ۳۸/۷ ± ۷/۲ | ۹۳ | < ۶۵ | سن |
| | ۳۶/۲ ± ۷/۳ | ۹۷ | ≥ ۶۵ | |
| > ۰/۰۵ | ۴۹/۸ ± ۱۶/۴ | ۲۶ | فوقانی | محل ضایعه |
| | ۳۵/۲ ± ۵/۳ | ۱۶۴ | میانی تحتانی | |
| < ۰/۰۵ | ۴۸/۳ ± ۷/۸ | ۸۶ | ۳ و ۲ | درجه دیسفاژی |
| | ۲۷/۸ ± ۶/۵ | ۱۰۴ | ۴ و ۵ | |

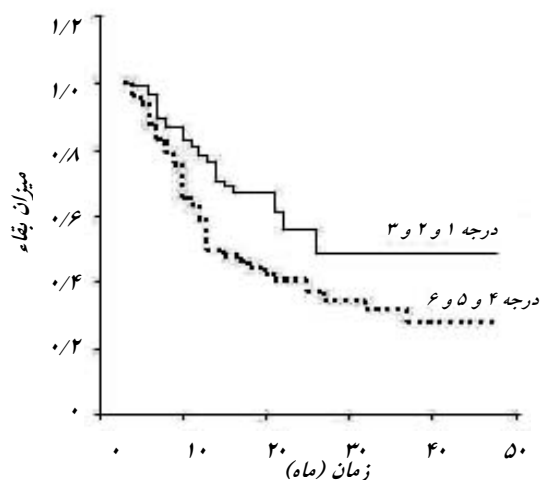
بحث

در این مطالعه با کمورادیوتراپی قطعی در بیماران مبتلا به کارسینومای سلول سنگفرشی مری کاهش یا تسکین دیسفاژی در ۸۴ درصد از بیماران و میزان بقاء ۳ ساله ۳۶/۳ درصد به دست آمد.

در حال حاضر کمورادیوتراپی با پایه cisplatin/5FU درمان استاندارد غیرجراحی برای کارسینومای مری می باشد. نتایج موفقیت آمیز درمان کارسینوم سلول سنگفرشی کانال آنال با روش کمورادیوتراپی موجب شد که مطالعات تصادفی شده برای مقایسه این روش درمانی با رادیوتراپی تنها در کارسینومای مری طراحی شود. در مطالعه RTOG,85-01 که از مطالعات شاخص در این زمینه است، مبتلایان به سرطان مری (۸۸ درصد موارد اسکوآموس سل کارسینوما) به صورت تصادفی شده در دو بازوی درمان قرار گرفتند که یک گروه فقط با دوز مجموع ۶۴۰۰ cGy پرتودرمانی شدند و گروه دوم رادیوتراپی همزمان با شروع شیمی درمانی با Cisplatin با دوز ۷۵ میلی گرم به ازای مترمربع بدن و 5FU با دوز یک گرم به ازای مترمربع بدن به مدت چهار روز در هفته های ۱، ۵، ۸ و ۱۱ تجویز شد. دوز نهائی رادیوتراپی ۵۰ Gy در ۵ هفته بود. بدین ترتیب دو دوره شیمی درمانی همراه و دو دوره بعد از ختم رادیوتراپی تجویز می شد. میان بقاء بیماران در گروه کمورادیوتراپی ۱۴ ماه و در گروه رادیوتراپی ۹ ماه به دست

در انتهای پیگیری ۱۰۹ بیمار (۵۷/۳ درصد) با میان پیگیری ۱۴ ماه (۳ تا ۶۰ ماه)، عاری از عود بودند. از این میان ۶۸ بیمار بیش از یک سال و ۳۴ مورد بیش از ۲ سال پیگیری شده بودند. از ۸۱ بیماری که شکست درمان را تجربه کرده بودند، در ۳۴ بیمار (۴۱/۹ درصد) عود موضعی ناحیه ای، ۱۴ بیمار (۱۷/۲ درصد) متاستاز دوردست و ۳۳ (۴۰/۷ درصد) متاستاز دوردست توام با عود موضعی داشتند. محل متاستاز دوردست در ۱۹ بیمار کبد، ۱۳ مورد ریه یا پلور، ۱۰ مورد استخوان و ۵ مورد درگیری ارگان های مختلف مشاهده شد. بدین ترتیب از میان ۸۱ مورد شکست درمان ثبت شده، در ۶۷ نفر (۸۲/۷ درصد) بیماری فعال موضعی وجود داشت. در چهار مورد بعد از عود موضعی جراحی ازوفازکتومی انجام شده بود که از این میان دو مورد با پیگیری ۲۶ و ۳۶ ماه عاری از عود و ۲ مورد با پیگیری ۱۶ و ۱۰ ماه همراه با شکست درمان بود. در ۹ مورد نیز تحت ژنوژنوستومی تسکینی قرار گرفتند و برای یک مورد استنت گذاشته شد.

جدول ۲ تحلیل تک متغیره تعدادی از عوامل کلینیکی را در میزان بقاء نشان می دهد. گرچه در جنس مونث پیش آگهی به صورت نسبی بهتر بود، اما از نظر آماری معنی دار نبود. سن بیمار (کمتر از ۶۵ در مقابل بیش مساوی ۶۵) و محل ضایعه نیز تاثیر قابل توجهی در میزان بقاء نداشت. میزان بقاء در بیماران با درجه دیسفاژی بالاتر (درجه ۴ تا ۶) به صورت قابل توجهی نسبت به بیماران با درجه دیسفاژی پائین تر (درجه ۱ تا ۳) ضعیف تر بود (نمودار ۲).



نمودار ۲: مقایسه میزان بقاء برحسب درجه دیسفاژی قبل از تشخیص در بیماران درمان شده به روش کمورادیوتراپی قطعی

در ۸۶ از ۱۱۶ مورد (۷۴/۱ درصد) به دست آمد (۱۵). مطالعات مختلف نشان داده که پاسخ کامل به درمان از عوامل مهم پیش‌بینی کننده میزان بقا بالاتر می‌باشد (۱۸-۱۶). به عنوان مثال در مطالعه‌ای روی بیماران غیرقابل عمل تحت کمورادیوتراپی، میانه بقا در موارد همراه با پاسخ ۱۹ ماه و در بیماران بدون حصول پاسخ ۷ ماه به دست آمد (۱۹). در بیمارانی که کمورادیوتراپی به عنوان قبل از جراحی استفاده شده، نیز حصول پاسخ کامل همراه با میزان بقا بالاتر بوده است (۲۰ و ۲۱).

مطالعاتی نیز به منظور مقایسه کمورادیوتراپی قطعی و جراحی تنها در بیماران قابل جراحی انجام شده است. در مطالعه تصادفی شده‌ای که Hironaka در ژاپن انجام داد، در بیماران مبتلا به SCC مری در مراحل T2-3, any N, M0 با وضعیت عملکردی مناسب، نتایج درمان در ۹۸ بیمار به صورت تصادفی شده بین جراحی تنها (۴۵ مورد) با کمورادیوتراپی (۵۳ مورد) مقایسه شد. بیماران گروه دوم با رژیم 5FU با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای مترمربع بدن در روزهای ۱ تا ۵ و ۸ تا ۱۲ و cisplatin با دوز ۴۰ میلی‌گرم به ازای مترمربع بدن روز ۸ و ۱۰ و پرتودرمانی با دز مجموع ۶۰ Gy درمان شدند. پس از دریافت ۳۰ Gy بیماران دو هفته استراحت پرتودرمانی داشتند. شیمی‌درمانی نیز هر ۵ هفته تکرار شد. بقا کلی ۵ ساله در این گروه با گروه جراحی تفاوت نداشت (۵۱ درصد در گروه جراحی و ۴۶ درصد در گروه کمورادیوتراپی) (۱۳). در یک مطالعه تصادفی شده چندمرکزی، بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۴، ۸۰ بیمار قابل جراحی بین دو گروه الف) از فوفاژکتومی استاندارد و ب) کمورادیوتراپی و جراحی در صورت بقایا یا عود تقسیم شدند. تفاوت قابل توجهی در میزان بقا بین دو گروه مشاهده نشد (۲۲). در مطالعه Stahl ۱۷۲ مورد SCC مری پیشرفته موضعی به صورت تصادفی به دو گروه الف) شیمی‌درمانی القائی و سپس کمورادیوتراپی تا ۴۰ Gy و سپس جراحی و ب) شیمی‌درمانی القائی و همان رژیم کمورادیوتراپی تا ۶۵ Gy مقایسه شدند. گرچه در گروه جراحی عود موضعی کمتری مشاهده شد، اما اختلاف میزان بقا به حد قابل توجه نرسید (۲۳).

در مورد نقش جراحی بعد از درمان ترکیبی اجماع نظر

آمد. میزان بقا ۵ ساله نیز در دو گروه به ترتیب ۳۷ درصد و صفر درصد بود که مؤید برتری آشکار روش کمورادیوتراپی است. بعد از ۸ سال ۲۲ درصد از بیمارانی که درمان ترکیبی دریافت کرده بودند، زنده بودند (۱۰). بدین ترتیب اشعه‌درمانی تنها گرچه باعث تسکین علائم در حدود ۷۵ درصد از بیماران می‌شود و در گروه اندکی نیز باعث بقا طولانی شده (۹)، اما در حال حاضر در بیمارانی که با هدف قطعی درمان می‌شوند، توصیه نمی‌شود.

در این مطالعه نتایج کمورادیوتراپی برای SCC مری در بیماران با وضعیت عمومی خوب که با هدف قطعی درمان شده بودند، در بیمارستان امید مشهد بررسی شد. در بیماران تحت بررسی میانه دوز دریافتی ۶۰ Gy به همراه یک دوره شیمی‌درمانی هم‌زمان با پایه cisplatin/5FU تجویز شده بود. در مطالعات مختلف دوز رادیوتراپی و پروتکل شیمی‌درمانی متفاوت بود. در برخی از مطالعات دیگر نیز دوز رادیوتراپی در حد ۶۰ Gy و بیشتر همراه با پروتکل‌های مختلف شیمی‌درمانی بررسی شده است (۱۱-۱۳). در مطالعه Minsky نفعی از افزایش دوز از ۵۰/۴ Gy در ۲۸ جلسه به ۶۰/۴ Gy در ۳۶ جلسه با همان پروتکل شیمی 85-01, RTOG به دست نیامد (۱۴). به نظر می‌رسد دوز و پروتکل مناسب درمان برای حصول بهترین کنترل و با کمترین عوارض نیازمند مطالعات تصادفی شده بیشتر است.

در بیماران ما میانه بقا حدود ۲۲ ماه و میزان بقا ۳ ساله، ۳۶/۲۹ درصد به دست آمد. گرچه این روش درمان باعث تسکین دیسفاژی در اکثر بیماران شده (۸۴/۲ درصد) علت عمده شکست درمان، عود موضعی (۸۲/۷ درصد) از موارد عود) بود. در حداقل ۳۴ بیمار بقا آزاد از بیماری بیش از ۲ سال مشخص شد. به هر حال این مطالعه همراه با سایر مطالعات نشان می‌دهد که کمورادیوتراپی در حداقل گروهی از بیماران می‌تواند، باعث میزان بقا قابل توجه و حتی درمان قطعی شود. نتیجه مطالعه ما با نتایجی که Di Fiore روی بیماران مبتلا به SCC مری پیشرفته موضعی که به صورت قطعی به روش کمورادیوتراپی با پایه cisplatin/5FU قرار گرفته بودند، قابل مقایسه است. در این مطالعه میانه بقا ۲۰ ماه و پاسخ کلینیکی کامل با کمک اندوسکوپی و سی‌تی‌اسکن

اندوسکوپییک امکان‌پذیر نبود. توموگرافی کامپیوتری نیز گرچه در بررسی متاستاز ریوی و شکمی و همچنین تهاجم به ارگان‌های اطراف دارای صحت خوبی است، اما در بررسی مرحله توموری و لنفاوی دقیق نیست (۲۸). میزان صحت اندوسکوپییک اولتراسونوگرافی برای تعیین مرحله لنفاوی ۸۵ درصد و برای مرحله توموری ۷۵ درصد گزارش شده است (۲۹). از محدودیت‌های دیگر مطالعه عدم انجام شیمی‌درمانی کمکی (حداقل ۳ دوره) در تمامی بیماران به علت عدم تحمل (۲۴ مورد) یا عدم همکاری و مراجعه (۳۸ مورد) می‌باشد. این موضوع تا حدی باعث کاهش یکنواختی در روش درمان و مشکل شدن بررسی نقش شیمی‌درمانی کمکی در نتایج درمان می‌شود. برای بررسی نقش شیمی‌درمانی کمکی انجام مطالعه تصادفی شده توصیه می‌شود.

با توجه میزان نسبتاً بالای عود موضعی و سیستمیک به نظر می‌رسد، مطالعات بیشتری راجع به پیدا کردن رژیم مناسب‌تر کمورادیوتراپی ترجیحاً با یک مطالعه چندمرکزی و حجم نمونه مناسب لازم است که انجام شود. گرچه در حال حاضر رژیم شیمی Cisplatin/5FU به عنوان استاندارد در روش کمورادیوتراپی تلقی می‌شود، اما مطالعات با داروهای نوین‌تر نظیر Irinotecan (۳۰)، Taxanes (۳۱) و همچنین درمان‌های با هدف قراردادادن مسیر عوامل رشد اپیدرمال (۳۲) انجام شده یا در حال انجام است.

نتیجه‌گیری

گرچه کمورادیوتراپی قطعی در گروهی از بیماران مبتلا به کارسینومای سلول سنگفرشی مری باعث بقاء طولانی مدت و حتی درمان قطعی می‌شود، اما هنوز عود موضعی ناحیه‌ای و متاستاز علت عمده شکست درمان می‌باشد. مطالعات بیشتر در مورد نقش جراحی به خصوص در بیماران بدون پاسخ و همچنین پیدا کردن رژیم و طرح درمان مناسب‌تر لازم می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران واحد پذیرش و مدارک پزشکی بیمارستان امید مشهد به‌ویژه آقای داریوش وداد به دلیل همکاری در بررسی پرونده‌های پزشکی صمیمانه تشکر می‌نمایم.

وجود ندارد و نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد. اما به هر حال مناسب است، در بیمارانی که با هدف درمان قطعی تحت کمورادیوتراپی قرار می‌گیرند، میزان پاسخ حدود ۶ هفته بعد از درمان ارزیابی شده و بیمارانی که پاسخ مناسب در آنها حاصل نشده برای انجام جراحی ارجاع شوند. در مطالعه Tahara شاخص‌های پاسخ کامل اندوسکوپی بعد از درمان به صورت ناپدید شدن ضایعه توموری، ناپدید شدن زخم و عدم وجود سلول‌های توموری در نمونه بیوپسی ارائه گردید و ثابت شد که وجود پاسخ کامل براساس این شاخص‌ها می‌تواند پیش‌بینی کننده شانس میزان بقاء بهتر برای بیمار باشد (۲۴). اما به‌رحال بررسی میزان پاسخ بعد از کمورادیوتراپی قطعی چندان آسان نیست و تطابق کاملی نیز بین پاسخ کامل کلینیکی و پاسخ کامل پاتولوژیک بعد از جراحی وجود ندارد. در بیماران تحت بررسی ما برنامه مدونی برای اندوسکوپی بعد از درمان برای ارزیابی میزان پاسخ وجود نداشت. چنین به نظر می‌رسد که عودهای موضعی بعد از کمورادیوتراپی که با برگشت علائم نظیر دیسفاژی مشخص شدند، در مراحل پیشرفته بوده و این مسأله به همراه فیروز ناشی از رادیوتراپی باعث کاهش امکان جراحی ازوفاژکتومی موفق شده و اکثر بیماران نیز به صورت تسکینی درمان شدند. با توجه به مطالعات به نظر می‌رسد نتایج درمان به روش کمورادیوتراپی در بیماران با مراحل پایین‌تر بهتر بوده است (۲۵ و ۲۶). در Yamada روی بیماران مبتلا به کارسینومای مری در مرحله TINOM0 میزان بقاء ۵ ساله در مراحل T1a و T1b به ترتیب ۸۵/۲ درصد و ۷۰ درصد به دست آمد که قابل مقایسه با نتایج جراحی می‌باشد (۲۷).

اتخاذ روش‌های مختلف رادیوتراپی (روش، دوز کل و تقطیع دوز)، اتخاذ پروتکل‌های متفاوت شیمی‌درمانی و یکسان نبودن طریقه مرحله‌بندی در بیماران غیرجراحی و عدم صحت کافی آن باعث متفاوت شدن نتایج مطالعات مختلف و همچنین تفسیر آنها می‌گردد.

با توجه به این که بیماران تحت مطالعه ما تحت جراحی اولیه قرار نگرفته بودند، انجام مرحله‌بندی توموری و لنفاوی دقیق به خصوص با توجه به در دسترس نبودن سونوگرافی

References

- 1) Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer*. 2004 Apr 5;90(7):1402-6.
- 2) Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg*. 1980; 67(6):381-90.
- 3) Whyte RI, Orringer MB. Surgery for carcinoma of the esophagus: The case for transhiatal esophagectomy. *Seminars in Radiation Oncology*. 1994; 4 (3):146-56.
- 4) Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1996; 335(7):462-7.
- 5) Xiao ZF, Yang ZY, Miao YJ, Wang LH, Yin WB, Gu XZ, et al. Influence of number of metastatic lymph nodes on survival of curative resected thoracic esophageal cancer patients and value of radiotherapy: report of 549 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(1):82-90.
- 6) Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery*. 1993;113(2):138-47.
- 7) Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):305-13.
- 8) Albertsson M, Ewers SB, Widmark H, Hambræus G, Lillo-Gil R, Ranstam J. Evaluation of the palliative effect of radiotherapy for esophageal carcinoma. *Acta Oncol*. 1989; 28(2):267-70.
- 9) Earlam R, Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinomas: II. A critical view of radiotherapy. *Br J Surg*. 1980; 67(7):457-61.
- 10) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*. 1999;281(17):1623-7.
- 11) Iwase H, Shimada M, Nakamura M, Nakarai K, Iyo T, Kaida S, et al. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced and metastatic esophageal cancer: longterm results of a phase II study of UFT/CDDP with radiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2003;8(5):305-11.
- 12) Sai H, Mitsumori M, Yamauchi C, Araki N, Okumura S, Nagata Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: comparison between intermittent standard-dose cisplatin with 5-fluorouracil and daily low-dose cisplatin with continuous infusion of 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol*. 2004;9(3):149-53.
- 13) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, Muto M, Nagashima F, Saito H, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(2):425-33.
- 14) Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1167-74.
- 15) Di Fiore F, Lecleire S, Rigal O, Galais MP, Ben Soussan E, David I, et al. Predictive factors of survival in patients treated with definitive chemoradiotherapy for squamous cell esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12(26):4185-90.
- 16) Lim JT, Truong PT, Berthelet E, Pai H, Joe H, Wai E, et al. Endoscopic response predicts for survival and organ preservation after primary chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Dec 1;57(5):1328-35.
- 17) Rohatgi P, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, et al. Characterization of pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy in carcinoma of the esophagus and outcome after pathologic complete response. *Cancer*. 2005;104(11):2365-72.
- 18) Chen EC, Liu MZ, Hu YH, Liu H, Li QQ, Cai L, et al. Local failure-related factors of esophageal carcinoma after concurrent chemoradiotherapy. *Ai Zheng*. 2005;24(4):498-501.
- 19) Kunisaki C, Imada T, Yamada R, Hatori S, Kinbara K, Watai K, et al. Prognostic factors after chemoradiotherapy for patients with inoperable esophageal squamous cell carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(69):366-71.
- 20) Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM, Wu TT, Liao Z, Komaki R, et al. Failure patterns correlate with the proportion of residual carcinoma after preoperative chemoradiotherapy for carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 2005;104(7):1349-55.
- 21) Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4330-7.
- 22) Chiu PW, Chan AC, Leung SF, Leong HT, Kwong KH, Li MK, et al. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg*. 2005;9(6):794-802.
- 23) Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2310-7.
- 24) Tahara M, Ohtsu A, Hironaka S, Boku N, Ishikura S, Miyata Y, et al. Clinical impact of criteria for complete response (CR) of primary site to treatment of esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(6):316-23.
- 25) Kaneko K, Ito H, Konishi K, Kurahashi T, Ito T, Katagiri A, et al. Definitive chemoradiotherapy for patients with malignant stricture due to T3 or T4 squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Cancer*. 2003;88(1):18-24.
- 26) Crosby TD, Brewster AE, Borley A, Perschky L, Kehagioglou P, Court J, et al. Definitive chemoradiation in patients with

inoperable oesophageal carcinoma. *Br J Cancer*. 2004; 90(1):70-5.

27) Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, Okuno Y, Nakajima T, Kusumi F, et al. Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(4):1106-11.

28) Posner MC, Forastiere Arlene A, Minsky BD. Cancer of the esophagus. In: Devita. VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and Practice of Oncology. 7th Ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2005; pp: 861-901.

29) Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995;5(3):537-47.

30) Tew WP, Minsky B, Bains M, Rizk N, Rusch V, Kelsen DP, et

al. Phase II Trial of Preoperative Combined Modality Therapy For Esophageal Carcinoma: Induction Cisplatin-Irinotecan Followed By Concurrent Cisplatin-Irinotecan and Radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. 2005; 23(16S, Part I of II, June 1 Supplement); 4017.

31) Brenner B, Ilson DH, Minsky BD, Bains MS, Tong W, Gonen M, et al. Phase I trial of combined-modality therapy for localized esophageal cancer: escalating doses of continuous-infusion paclitaxel with cisplatin and concurrent radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):45-52.

32) Tew WP, Kelsen DP, Ilson DH. Targeted therapies for esophageal cancer. *Oncologist*. 2005;10(8):590-601.