

مطالعه‌ی اثر درمانی و عوارض شیمی - رادیوتراپی هم‌زمان با سیس پلاتین هفتگی با یا بدون سلکو کسب در کارسینوم نازوفارنکس: یک کارآزمایی بالینی فاز ۳

*دکتر محمد محمدیان پناه^۱، دکتر ساسان رزمجو قلائی^۲، دکتر بیژن خادمی^۳، دکتر امین شفی زاده^۴،
دکتر شاپور امیدواری^۵، دکتر احمد مصلائی^۶، دکتر نیلوفر احمدلو^۷، دکتر منصور انصاری^۸
^{۱،۵،۸}دانشیار رادیوتراپی و انکولوژی، ^{۲،۴}دستیار رادیوتراپی و انکولوژی، ^۳استاد گوش، گلو و بینی، ^۷استاد رادیوتراپی و انکولوژی،
^۶استاد یار رادیوتراپی و انکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شیراز

خلاصه

مقدمه: هم اینک شیمی رادیوتراپی هم‌زمان به عنوان درمان انتخابی کارسینوم موضعی ناحیه‌ای نازوفارنکس در نظر گرفته می‌شود. سلکو کسب یک مهارکننده‌ی انتخابی سیکلواکسیژناز-۲ است که می‌تواند تاثیر رادیوتراپی را تقویت کند. هدف از این مطالعه، تعیین اثر درمانی و عوارض سلکو کسب در بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنکس می‌باشد.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی، بیماران مبتلا به کارسینوم موضعی تازه تشخیص داده شده‌ی نازوفارنکس، وارد مطالعه شدند. در تمام بیماران رژیم درمانی شامل ۷ هفته شیمی رادیوتراپی هم‌زمان با سیس پلاتین مورد استفاده قرار گرفت و فقط در نیمی از بیماران، سلکو کسب با دوز ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به رژیم درمانی اضافه شد. پس از اتمام شیمی رادیوتراپی، تمام بیماران ۳ دوره‌ی شیمی درمانی ترکیبی با سیس پلاتین و ۵-فلوئوروروسیل را دریافت نمودند. میزان‌های پاسخ بالینی و عوارض ناشی از درمان در دو گروه مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: ۵۰ بیمار با میانه‌ی سنی ۴۳ سال وارد مطالعه شدند. میزان پاسخ کلی (کامل و نسبی) بالینی در هر دو گروه ۱۰۰ درصد بود ($P=1$). میزان‌های پاسخ کامل و نسبی بالینی در گروه مطالعه به ترتیب ۶۴ و ۳۶ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۴۴ و ۵۶ درصد بودند ($P>0/25$). از نظر عوارض مربوط به درمان، تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه گیری: این کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که افزودن سلکو کسب با دوز ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز به شیمی رادیوتراپی هم‌زمان، میزان پاسخ بیشتر و عوارض بالاتر در بیماران مبتلا به کارسینوم نازوفارنکس همراه نمی‌باشد.

واژه‌های کلیدی: رادیوتراپی، سلکو کسب، شیمی درمانی، کانسر نازوفارنکس، میزان پاسخ

مقدمه

اکثر بیماران در مراحل پیشرفته مراجعه می‌کنند، به طوری که در هنگام تشخیص حدود ۸۰ درصد بیماران دارای متاستاز به غدد لنفاوی گردنی بوده و ۷۰ درصد بیماران درگیری اعصاب جمجمه‌ای، قاعده‌ی جمجمه، سینوس‌های پاراناژال، اربیت و یا گسترش به حفره‌ی اینفراتمپورال و هیپوفارنکس و یا درگیری داخل جمجمه‌ای دارند. پیش‌آگهی کارسینوم نازوفارنکس به مرحله‌ی تومور، نوع آسیب‌شناسی بافتی، نوع درمان و تعدادی از عوامل مربوط به بیمار از قبیل سن ارتباط دارد (۱، ۲).

کارسینوم نازوفارنکس در مقایسه با سایر تومورهای سر و گردن دارای خصوصیات متفاوت اپیدمیولوژیک، مرحله‌بندی و درمان می‌باشد.

*مؤلف مسئول: ایران، شیراز، بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
تلفن تماس: ۰۷۱۱-۶۲۶۰۱۳۵

mohpanah@sums.ac.ir

تاریخ تایید: ۸۸/۴/۲۵

تاریخ وصول: ۸۸/۱/۲۵

تصادفی، در دو گروه ۲۵ نفری (مطالعه و شاهد) قرار گرفتند. از تمامی بیماران فرم رضایت‌نامه گرفته شد و مطالعه به وسیله‌ی کمیته‌ی اخلاق پزشکی مورد تایید قرار گرفت. تشخیص بیماری بر اساس آندوسکوپی و انجام بیوپسی از نازوفارنکس و آزمایش آسیب‌شناسی بود.

شرایط ورود بیماران به مطالعه شامل موارد ذیل بود: اثبات تشخیص آسیب‌شناسی کارسینوم نازوفارنکس، عدم دریافت درمان قبلی، فقدان شواهد بالینی یا تصویربرداری از وجود متاستاز دور دست، داشتن وضعیت عملکرد کارنوفسکی بیشتر از ۷۰، دارا بودن سن بین ۱۵ تا ۸۰ سال، امضا کردن فرم رضایت‌نامه، داشتن وضعیت طبیعی یا قابل قبول کارآیی کلیه، کبد، قلب و عروق و مغز استخوان شرایط خروج بیماران از مطالعه شامل موارد ذیل بود: سابقه‌ی قبلی درمان کارسینوم نازوفارنکس، وجود شواهد بالینی یا تصویربرداری از وجود متاستاز دور دست قبل یا حین مطالعه، بیمارانی که به هر دلیل مثل زخم معده یا آلرژی نمی‌توانستند سلکوکیسب یا داروهای شیمی‌درمانی را دریافت کنند، بیمارانی که از بیماری شدید قلبی عروقی، کلیوی، کبدی، التهابی روده و اختلالات انعقادی رنج می‌برند، عدم تمایل به شرکت در مطالعه و امتناع از امضای فرم رضایت‌نامه قبل از شروع درمان.

از همه‌ی بیماران شرح حال کامل از نظر سابقه‌ی حساسیت به داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، عدم تحمل سلکوکیسب، پرفشاری خون، خون‌ریزی گوارشی، زخم گوارشی و اختلال یا نارسایی کبدی و یا کلیوی گرفته شد و همه‌ی آن‌ها مورد معاینه‌ی دقیق سیستمیک و گوش، گلو و بینی قرار گرفتند. وضعیت غدد لنفاوی گردنی از نظر محل درگیری، اندازه، قوام، وجود و یا عدم وجود چسبندگی ارزیابی و ثبت شد. اندازه و میزان گسترش تومور اولیه با کمک سی‌تی اسکن و یا ام‌آر‌آی مشخص گردید. بیماران بر اساس ویرایش ششم سیستم مرحله‌بندی کمیته مجمع آمریکایی بر سرطان^۱ (AJCC) TNM 2002 مرحله‌بندی شده و همه از نظر

به دلیل موقعیت آناتومیک نازوفارنکس و مجاورت آن با قاعده‌ی جمجمه، روش‌های جراحی در درمان اولیه‌ی کارسینوم نازوفارنکس ناموفق بوده و در حال حاضر درمان انتخابی برای این بیماران، رادیوتراپی و یا شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان می‌باشد (۲،۱).

برای افزایش میزان پاسخ به رادیوتراپی و شیمی‌درمانی تعدادی از داروها در دست مطالعه هستند که مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در این زمره قرار دارند. آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در کارسینوم نازوفارنکس زیاد پردازش می‌شود و این آنزیم احتمالاً باعث افزایش تومورژن، آنژیوژن، ترانسفورماسیون و متاستاز می‌شود. مطالعات انجام شده بر روی مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ مانند سلکوکیسب، نشان داده است که این داروها دارای اثر آنتی‌تومور و آنتی‌آنژیوژن می‌باشند (۹-۳). مطالعات آزمایشگاهی و سلولی نشان داده‌اند که این مهارکننده‌ها از جمله عوامل تشدیدکننده‌ی تاثیر اشعه بوده و می‌توانند هدف خوبی برای مطالعات بالینی جهت ارزیابی افزایش میزان پاسخ به درمان‌های حاوی رادیوتراپی باشند (۱۴-۱۰).

هم‌چنین مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ دارای اثرات ضد التهابی بوده و این اثرات را می‌توان در مطالعات کارآزمایی‌های بالینی برای پیش‌گیری و درمان التهابات مخاطی ناشی از رادیوتراپی مورد بررسی و سنجش قرار داد (۱۵).

اخیراً در تعدادی از مطالعات سلکوکیسب جهت افزایش پاسخ به درمان در سرطان‌هایی مانند سرطان دهانه‌ی رحم، مری و پستان به کار رفته است (۲۰-۱۶). مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی تاثیر مصرف هم‌زمان سلکوکیسب با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز در میزان پاسخ به درمان و نیز عوارض احتمالی آن با شیمی-رادیوتراپی در کارسینوم موضعی ناحیه‌ای نازوفارنکس می‌باشد.

روش کار

در این کارآزمایی بالینی فاز ۳، از بین بیماران واجد شرایط که به بخش رادیوتراپی و انکولوژی ارجاع داده شده بودند، تعداد ۵۰ بیمار به صورت تصادفی آسان، بر اساس جدول اعداد

^۱American Joint Committee on Cancer (AJCC)

دریافت کردند. در این مطالعه بیماران و پزشک ارزیابی کننده‌ی بیمار از نوع کپسول‌های حاوی سلکوکیسب و پلاسبو بی اطلاع بودند.

بیماران هر دو گروه در ۷ هفته‌ی اول به صورت هفتگی مورد پی‌گیری قرار گرفتند. بیماران هر هفته مورد معاینه‌ی سیستمیک قرار گرفته و تغییرات و خصوصیات غدد لنفاوی و شکایات آن‌ها از نظر گلو درد و دیسفاژی ثبت گردید. درجه‌ی موکوزیت و درماتیت بیماران به وسیله‌ی سیستم گروه آنکولوژی رادیوتراپی^۲ (RTOG) تعیین شد. ESR, CBC, LDH, LFT و RFT بیماران هفتگی مورد ارزیابی قرار گرفته و درجه آنمی، ترومبوسیتوپنی و لکوپنی نیز براساس سیستم RTOG ثبت شد.

پس از پایان ۷ هفته شیمی رادیوتراپی هم‌زمان، همه‌ی بیماران هر ۴ هفته تا سه دوره (قبل از هر جلسه شیمی درمانی تکمیلی) به صورت فوق مورد پی‌گیری قرار گرفتند. پس از پایان درمان (هفته‌ی هجدهم از شروع درمان)، ارزیابی نهایی شامل معاینه‌ی فیزیکی، تست‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری برای کلیه‌ی بیماران انجام گردید. بیمارانی که قبل از درمان ام آرآی داشتند با ام آرآی و کسانی که سی‌تی‌اسکن داشتند با سی‌تی‌اسکن مورد ارزیابی نهایی قرار گرفتند. در صورتی که بیماری از نظر بالینی و تصویربرداری به طور کامل از بین رفته بود پاسخ کامل (Complete Response) در نظر گرفته می‌شد. چنانچه بیش از ۵۰ درصد تومور از بین رفته بود، پاسخ نسبی (Partial Response) بوده، در صورتی که پاسخ بیماری به درمان کمتر از ۵۰ درصد بود، بدون پاسخ در نظر گرفته می‌شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از کای اسکویر و تست فیشر و با نرم افزار SPSS انجام شد. ($P < 0/05$) از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج

تعداد ۵۰ بیمار دارای شرایط با میانه‌ی سنی ۴۳ سال در این کارآزمایی وارد شدند. از مجموع بیماران، تعداد ۲۵ بیمار در

وضعیت عملکرد کارنوفسکی^۱ (KPS) مورد ارزیابی قرار گرفتند. تصویر برداری قفسه‌ی سینه و آزمایش‌های خونی شامل شمارش کامل سلول‌های خون، میزان سدیمان گلبول قرمز، لاکتیک دهیدروژناز، تست‌های عملکرد کبدی و کلیوی از همه‌ی بیماران به عمل آمد. اسکن استخوانی در بیمارانی که دارای علامت بوده و یا افزایش آلکالین فسفاتاز داشتند انجام گردید.

درمان همه‌ی بیماران در دو گروه از ابتدا با شیمی رادیوتراپی هم‌زمان شروع شد. به این صورت که همه‌ی بیماران با فوتون‌های مگاولتاژ دستگاه کبالت ۶۰ و یا شتاب دهنده‌ی نپتون به صورت متداول (conventional) روزانه ۲ گری در مدت ۷ هفته با دوز کل ۷۰ گری دریافت نمودند. داروی سیس پلاتین به میزان ۳۰ میلی‌گرم برای هر متر مربع از سطح بدن بیمار به صورت هفتگی و به مدت ۷ هفته از روز اول رادیوتراپی برای همه‌ی بیماران تجویز گردید. پس از پایان شیمی رادیوتراپی هم‌زمان، بیماران هر دو گروه هر ۴ هفته تا سه دوره‌ی شیمی درمانی تکمیلی (adjuvant) دریافت نمودند، به این صورت که همه‌ی بیماران داروی سیس پلاتین به میزان ۷۰ میلی‌گرم برای هر متر مربع از سطح بدن بیمار در روز اول و ۵-فلوئورویوراسیل به میزان ۷۵۰ میلی‌گرم برای هر متر مربع از سطح بدن بیمار در روزهای اول تا سوم دریافت نمودند. همه‌ی بیماران قبل از هر تزریق سیس پلاتین، داروهای ضد تهوع و استفراغ نظیر دگزامتازون ۲۴-۱۶ میلی‌گرم و گرانسترون به میزان ۳ میلی‌گرم دریافت می‌کردند. هم‌چنین برای پیش‌گیری از تهوع و استفراغ تاخیری از قرص‌های دگزامتازون و گرانسترون یا اندانسترون به مدت ۵ روز پس از هر تزریق داروی سیس پلاتین تجویز می‌شد.

به یک گروه از بیماران (گروه مطالعه) داروی سلکوکیسب با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز از روز اول رادیوتراپی تا پایان آخرین جلسه‌ی شیمی درمانی تکمیلی و به مدت ۱۸ هفته داده شد. گروه دیگر (گروه شاهد) نیز دارونما به همین شیوه

^۱Karnofsky Performance Status (KPS)

^۲Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

بیماری دیده نشد. بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ در همه‌ی بیماران دو گروه مشاهده شد و مهم‌ترین علت تاخیر یا کاهش دوره‌های شیمی درمانی هم‌زمان یا متعاقب رادیوتراپی بود.

جدول ۱- توزیع عوارض درمانی در گروه مطالعه و گروه شاهد

P	نوع عارضه	درجه‌بندی	گروه مطالعه درصد	گروه شاهد درصد
۰/۴۶	*عوارض خونی	درجه‌ی ۱ و ۲	۲۲ نفر (۸۸)	۱۹ نفر (۷۶)
		درجه‌ی ۳ و ۴	۳ نفر (۱۲)	۶ نفر (۲۴)
۰/۴۹	**عوارض مخاطی	درجه‌ی ۱ و ۲	۷ نفر (۲۸)	۴ نفر (۱۶)
		درجه‌ی ۳ و ۴	۱۸ نفر (۷۲)	۲۱ نفر (۸۴)
۱	***عوارض بزاقی		۲۵ نفر (۱۰۰)	۲۵ نفر (۱۰۰)
۰/۲۳	****عوارض پوستی	درجه‌ی ۱ و ۲	۲۲ نفر (۸۸)	۲۵ نفر (۱۰۰)
		درجه‌ی ۳ و ۴	۳ نفر (۱۲)	-

*سرکوب مغز استخوان، **موکوزیت، ***اگزوستومیا، ****درماتیت

بحث

یکی از هدف‌های بالقوه در درمان و پیش‌گیری از بیماری‌های نئوپلاستیک، مهار آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ می‌باشد. این آنزیم یک آنزیم حیاتی در تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها می‌باشد. سیکلواکسیژناز-۲ توسط تعدادی از سیتوکین‌ها و عوامل رشد پردازش شده و در بیماری‌های نئوپلاستیک بیش‌پردازش (Overexpression) می‌شود (۲۱). سیکلواکسیژناز-۲ در بسیاری از کارسینوم‌های انسانی از جمله در کارسینوم‌های سنگفرشی ناحیه‌ی سر و گردن به میزان بسیار زیادی پردازش می‌شود (۶-۳ و ۲۲). سلکو کسب یک مهار کننده‌ی انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ می‌باشد که در مطالعات پیش‌بالینی و حیوانی ویژگی‌های پیشگیرانه و درمانی را در برخی سرطان‌ها مانند پستان، کولون و نازوفارنکس از خود نشان داده است (۳، ۶، ۲۳).

کارسینوم نازوفارنکس از جمله سرطان‌های شایع ناحیه‌ی سر و گردن در قاره‌ی آسیا از جمله در ایران می‌باشد (۲۴). این سرطان معمولاً در مراحل پیشرفته تظاهر کرده و در این مراحل با وجود به کارگیری درمان‌های مهاجم با پیش‌آگهی بدی همراه خواهد بود. به دلیل موقعیت آناتومیک این تومور و

گروه سلکو کسب (گروه مطالعه) و ۲۵ بیمار در گروه پلاسبو (گروه شاهد) قرار گرفتند و هیچ‌کدام از بیماران از مطالعه خارج نشدند. میانه‌ی سنی در گروه مطالعه ۴۲ سال (۶۹-۱۸ سال) و در گروه شاهد ۴۴ سال (۶۵-۱۸ سال) بود. ۱۵ بیمار (۶۰٪) در هر گروه مرد و ۱۰ بیمار (۴۰٪) در هر گروه زن بودند ($P=1$).

بیماران گروه مطالعه به طور متوسط ۶۷/۲۴ گری (گستره‌ی ۶۰ تا ۷۰ گری و میانه‌ی ۷۰ گری)، بیماران گروه شاهد به طور متوسط ۶۷/۹۲ گری (گستره‌ی ۶۰ تا ۷۰ گری و میانه‌ی ۷۰ گری) رادیوتراپی دریافت کردند. بیماران گروه مطالعه به طور متوسط ۴/۰۴ دوره (گستره‌ی ۲ تا ۷ دوره و میانه‌ی ۵ دوره)، و بیماران گروه شاهد به طور متوسط ۳/۷۶ دوره (گستره‌ی ۲ تا ۷ دوره و میانه‌ی ۵ دوره) شیمی درمانی هفتگی همراه با رادیوتراپی دریافت کردند. بیماران هر دو گروه به طور متوسط ۲ دوره (گستره‌ی ۱ تا ۳ دوره و میانه‌ی ۳ دوره) شیمی درمانی تکمیلی دریافت کردند.

در پایان مطالعه، میزان پاسخ کلی (کامل و نسبی) بالینی در هر دو گروه ۱۰۰ درصد بود ($P=1$). میزان‌های پاسخ کامل و نسبی بالینی در گروه مطالعه به ترتیب ۶۴ و ۳۶ درصد و در گروه شاهد به ترتیب ۴۴ و ۵۶ درصد بودند ($P>0/25$). ۱۵ بیمار (۶۰٪) از گروه مطالعه و ۱۸ بیمار (۷۲٪) از گروه شاهد دارای مرحله‌ی ۳ بیماری و ۷ بیمار (۲۸٪) از گروه مطالعه و ۴ بیمار (۱۶٪) از گروه شاهد در مرحله‌ی ۴ بیماری بودند. ۳ بیمار (۱۲٪) از هر گروه در مرحله‌ی ۲ بیماری بودند که در تحلیل آماری همراهی واضحی بین مرحله‌ی بیماری و میزان پاسخ به درمان وجود نداشت ($P>0/65$). هم‌چنین همراهی واضحی بین درجه‌ی بیماری و میزان پاسخ به درمان وجود نداشت ($P>0/57$). جدول (۱) ویژگی‌های بیماران و نحوه‌ی توزیع مرحله‌ی بیماری در آن‌ها را نشان می‌دهد.

هیچ‌یک از بیماران دو گروه از اثرات جانبی داروی سلکو کسب شکایت نداشتند و اکثر بیماران درمان را به خوبی تحمل کردند. عوارض قلبی، گوارشی، کبدی و کلیوی در هیچ

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲، میزان پاسخ سلول‌های توموری به رادیوتراپی را به طور چشم‌گیری افزایش می‌دهد. ساز و کارهای زمینه‌ای ارتباط مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ و رادیوتراپی به خوبی مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد که عوامل متعددی در این امر دخیل باشند که یا به صورت مستقیم بر روی سلول‌های توموری اثر می‌کنند و یا به صورت غیرمستقیم به طور عمده از طریق اثر بر روی عروق، عمل می‌کنند. بنا بر این استفاده از مهارکننده‌های انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ روش بالقوه‌ای برای بهبود اثر رادیوتراپی خواهد بود (۱۴-۱۰).

در مطالعه‌ای دیگر، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲، با کاهش چشم‌گیر نفوذپذیری عروقی و کاهش التهاب حاد و التهاب مزمن همراه بوده است (۱۵).

مطالعات بالینی متعددی نقش مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در میزان پاسخ سرطان‌های مختلف، از جمله سر و گردن و پستان، به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی را بررسی کرده‌اند. با وجود این که استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ با نتایج رضایت‌بخشی در مطالعات پیش بالینی همراه بوده است، در اکثر مطالعات بالینی، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ تأثیری بر روی میزان پاسخ به درمان و یا میزان بقا نداشته است. در یک مطالعه‌ی فاز ۲ که در بیمارستان پرنس مارگارت انجام شد، اثر و عوارض سلکوکیب همراه با شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان در ۳۱ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته‌ی دهانه‌ی رحم مورد بررسی قرار گرفت. سلکوکیب خوراکی به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز از ۲ هفته‌ی قبل و در خلال شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان به همه‌ی بیماران داده شد. شایع‌ترین عوارض حاد درجه‌ی ۳ و ۴، عوارض خونی (۱۲/۹٪) و عوارض گوارشی (۱۶/۱٪) بود که بیشتر به دلیل شیمی‌درمانی بود. عوارض مزمن درجه‌ی ۳ و ۴، شامل فیستول، در ۱۲/۹ درصد بیماران دیده شد. ۲۵ بیمار (۸۱٪) پاسخ کامل داشتند. محققان این مطالعه نتیجه گرفتند که

تمایل زیاد آن به درگیری وسیع غدد لنفاوی گردن و استخوان‌ها، جراحی نقش محدودی را در درمان اولیه این سرطان ایفا کرده و معمولاً جراحی به نمونه‌برداری از تومور اولیه محدود می‌شود. درمان انتخابی کارسینوم نازوفارنکس در حال حاضر شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان می‌باشد. برتری شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان به رادیوتراپی تنها یا رادیوتراپی و شیمی‌درمانی متناوب به اثبات رسیده است (۲).

برای افزایش میزان پاسخ به رادیوتراپی و شیمی‌درمانی تعدادی از داروها در دست مطالعه هستند که مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در این زمره قرار دارند. مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲، از قبیل سلکوکیب، ممکن است نقش مهمی در درمان کارسینوم نازوفارنکس از طریق مهار پرولیفراسیون سلولی و آنژیوژنز، کاهش متاستاز دور دست و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی داشته باشد (۱۴-۳).

در یک مطالعه که به بررسی میزان پردازش آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در سلول‌های کشت شده کارسینوم‌ی اسکواموس سروگردن پرداخته است، میزان پردازش این آنزیم در سلول‌های سرطانی، نسبت به سلول‌های طبیعی، افزایش چشم‌گیری داشته است. در این مطالعه، استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲، با کاهش چشمگیر رشد سلولی و افزایش قابل توجه آپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی) همراه بوده است (۵). این مطالعه و مطالعات متعدد دیگر نشان داده‌اند که مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در پیش‌گیری و درمان کارسینوم‌های سنگفرشی سر و گردن نقش دارند (۹-۵).

در یک مطالعه که به بررسی میزان تراکم عروق ریز در بیوپسی‌های به دست آمده از کارسینوم‌ی سنگفرشی نازوفارنکس پرداخته است، میزان تراکم عروق ریز پس از استفاده از مهارکننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز-۲، نسبت به پیش از آن، با کاهش چشم‌گیری همراه بوده است. این مطالعه نشان داده است که سلکوکیب آنژیوژنز را کاهش داده و باعث ایجاد تغییراتی در نسخه‌برداری سلول‌های توموری می‌شود (۶).

از ۲۲ بیماری (۷۱٪) که تحت عمل جراحی قرار گرفتند، ۵ بیمار (۲۲٪) پاسخ کامل آسیب‌شناسی داشتند.

مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان با سیس پلاتین هفتگی با پاسخ کلی ۱۰۰ درصد و عوارض قابل قبول همراه می‌باشد. اغلب بیماران دوره‌ی درمانی را به خوبی تحمل می‌کنند و شایع‌ترین شکایت بیماران بی‌اشتهایی و تهوع می‌باشد که در نیمی از بیماران منجر به تاخیر در دریافت دوره‌های هفتگی سیس پلاتین یا شیمی‌درمانی متعاقب رادیوتراپی می‌گردد. تاخیر در تجویز دوره‌های شیمی‌درمانی یا کاهش تعداد تزریق‌های سیس پلاتین هم‌زمان با رادیوتراپی می‌تواند در به دست آوردن پاسخ کامل درمان تاثیر گذار باشد. هر چند میزان پاسخ بالا از خصوصیات کارسینوم‌های ناحیه‌ی سر و گردن به خصوص نازوفارنکس بوده و نمی‌توان آن را به بهبود در میزان‌های بقای آن بیماران تعریف کرد اما بر عکس عدم دستیابی به میزان‌های بالای پاسخ نشانه‌ی پیش‌آگهی بد و نا کارآمدی رژیم درمانی مورد نظر در این سرطان است (۲،۱).

در یک مطالعه‌ی گذشته نگر که توسط آقای Ho و همکارانش بر روی ۲۶ بیمار بالای ۶۰ سال مبتلا به مرحله‌ی ۳ و ۴ کارسینوم نازوفارنکس و با استفاده از یک رژیم شیمی‌رادیوتراپی مشابه مطالعه‌ی حاضر (البته بدون استفاده از سلکوکیب و گروه شاهد) انجام شد کارایی این رژیم درمانی همراه با عوارض قابل قبول ارایه شد (۲۵).

در مطالعه‌ی حاضر، اثرات ضد توموری و به خصوص اثر تشدید کنندگی تاثیر اشعه‌ی سلکوکیب و نیز تاثیر ضد التهابی این دارو بر روی عوارض ناشی از رادیوتراپی، در یک کارآزمایی بالینی فاز ۳ و با استفاده از گروه شاهد و پلاسبو مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه از سلکوکیب با دوز کمتری نسبت به اکثر مطالعات قبلی استفاده شد، زیرا هدف بیشتر بررسی اثر تشدید کنندگی تاثیر اشعه (Radiosensitizer) دوز پایین سلکوکیب بود و تا کنون برای ایجاد این اثر دوز خاصی برای سلکوکیب تعریف نشده است. هر چند در مطالعاتی که

افزودن سلکوکیب به شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان با میزان قابل قبولی از عوارض حاد و میزان غیر قابل قبولی از عوارض مزمن همراه است و میزان پاسخ کامل را افزایش نمی‌دهد (۱۶).

در یک مطالعه‌ی فاز ۲ دیگر، اثر سلکوکیب همراه با شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان قبل از عمل در ۳۱ بیمار مبتلا به سرطان مری مورد بررسی قرار گرفت. همه‌ی بیماران به میزان ۷۵ میلی‌گرم برای هر مترمربع از سطح بدن بیمار در روزهای ۱ تا ۴ و ۲۹ تا ۳۲، ۵-فلوئوراسیل به میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم برای هر مترمربع از سطح بدن بیمار همراه با رادیوتراپی به میزان ۵۰ گرمی دریافت کردند. سلکوکیب خوراکی به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز از روز اول تا هنگام عمل جراحی و پس از آن به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز تا هنگام پیشرفت بیماری، ایجاد عوارض و یا حداکثر برای مدت ۵ سال به همه‌ی بیماران داده شد. عمل جراحی ۴ تا ۶ هفته پس از کامل شدن شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان انجام شد. هدف اولیه‌ی آن مطالعه‌ی میزان پاسخ کامل آسیب‌شناسی و اهداف ثانویه شامل میزان پاسخ، عوارض، بقای کلی، و ارتباط بین میزان بروز آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ و میزان پاسخ کامل آسیب‌شناسی بود. ۵۸ درصد از بیماران دچار عوارض درجه‌ی ۳ و ۱۹ درصد از بیماران دچار عوارض درجه‌ی ۴ شدند که شامل عوارض خونی، گوارشی، مخاطی، تهوع و استفراغ بود. ۷ نفر از بیماران به علت عوارض بعد از عمل جراحی شامل آمبولی ریه، پنومونی و بیماری پیشرفت کننده دچار مرگ شدند. محققان آن مطالعه نتیجه گرفتند که افزودن سلکوکیب به شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان به خوبی قابل تحمل است. میزان پاسخ کامل پاتولوژیک ۲۲ درصد در این مطالعه مشابه میزان پاسخ کامل پاتولوژیکی است که در سایر مطالعات با استفاده از شیمی‌رادیوتراپی هم‌زمان قبل از عمل به تنهایی به دست آمده است. هم‌چنین، این محققان توصیه کرده‌اند که پیگیری‌های بلندمدت برای ارزیابی اثر دوز نگهدارنده با سلکوکیب بر روی میزان بقای کلی مورد نیاز است (۱۷).

رادیوتراپی هم‌زمان و شیمی درمانی تکمیلی، نسبت به گروه شاهد، تأثیری بر میزان پاسخ و هم‌چنین عوارض درمان کارسینوم نازوفارنکس نخواهد داشت.

سلکوکسیب را با دوزهای بالاتری هم تجویز کرده‌اند این دارو در افزایش میزان پاسخ موثر نبوده است (۱۶).

نتیجه گیری

مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که رژیم شیمی رادیوتراپی هم‌زمان با سیس پلاتین هفتگی با یا بدون سلکوکسیب، در درمان اغلب بیماران مبتلا به کارسینوم موضعی ناحیه‌ای نازوفارنکس موثر بوده و با میزان پاسخ کلی بسیار خوبی همراه است. این روش درمانی به خوبی توسط بیماران تحمل شده و با عوارض قابل قبولی همراه است. استفاده از سلکوکسیب خوراکی به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز همراه با شیمی

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر نتیجه‌ی طرح پژوهشی دستپاری سال ۱۳۸۷ دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز می‌باشد. این کارآزمایی بالینی در ۱۲ اکتبر سال ۲۰۰۸ (۲۱ مهر ماه ۸۷) در سایت ثبت کارآزمایی بالینی استرالیا و نیوزیلند و به شماره ACTRN ۱۲۶۰۸۰۰۴۴۹۳۳۶ به ثبت رسیده است و با منافع شخصی نویسندگان ارتباطی نداشته است.

References

- 1- Chan AT, Teo PM, Johnson PJ. Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2002; 13: 1007-15.
- 2- Agulnik M, Siu LL. State of the art management of nasopharyngeal carcinoma: Current and future directions. *Br J Cancer* 2005; 92: 799-806.
- 3- Alshafie GA, Abou-Issa HM, Seibert K, Harris RE. Chemotherapeutic evaluation of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in a rat mammary tumor model. *Oncol Rep* 2000; 7: 1377-81.
- 4- Yao M, Zhou W, Sangha S, Albert A, Chang AJ, Liu TC, et al. Effects of nonselective cyclo oxygenase inhibition with low-dose ibuprofen on tumor growth, angiogenesis, metastasis, and survival in a mouse model of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1618-28.
- 5- Lee DW, Sung MW, Park SW, Seong WJ, Roh JL, Park B, et al. Increased cyclooxygenase-2 expression in human squamous cell carcinomas of the head and neck and inhibition of proliferation by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anticancer Res* 2002; 22: 2089-96.
- 6- Soo RA, Wu J, Aggarwal A, Tao Q, Hsieh W, Putti T, et al. Celecoxib reduces microvessel density in patients treated with nasopharyngeal carcinoma and induces changes in gene expression. *Ann Oncol* 2006; 17: 1625-30.
- 7- Lim SC, Park SY, Do NY. Correlation of cyclooxygenase-2 pathway and VEGF expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003; 10: 1073-9.
- 8- Chen PY, Long QC. Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on biological traits of nasopharyngeal carcinoma cells. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 943-9.
- 9- Ye F, Wu J, Dunn T, Yi J, Tong X, Zhang D. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity in head and neck cancer cells by genistein. *Cancer Lett* 2004; 211: 39-46.
- 10- Luka M. Cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme inhibitors and radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 66-9.

- 11- Thomas WD, Nancy H, Ovidiu CT, Luka M, Jaime L. COX-2 inhibitors as radiosensitizing agents for cancer therapy. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 58-61.
- 12- Choy H, Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: A rational advance? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1440-52.
- 13- Raju U, Ariga H, Dittmann K, Nakata E, Ang KK, Milas L. Inhibition of DNA repair as a mechanism of enhanced radioresponse of head and neck carcinoma cells by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 520-8.
- 14- Milas L, Mason KA, Crane CH, Liao Z, Masferrer J. Improvement of radiotherapy or chemoradiotherapy by targeting COX-2 enzyme. *Oncology (Wilson Park)* 2003; 17: 15-24.
15. Halis S, Berna D, Yalcin K, Nuray O, Bahadir S. Anti-inflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 775-80.
- 16- Herrera FG, Chan P, Doll C, Milosevic M, Oza A, Syed A, et al. A prospective phase I-II trial of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in patients with carcinoma of the cervix with biomarker assessment of the tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(1): 97-103.
- 17- Govindan R, McLeod H, Mantravadi P, Fineberg N, Helft P, Kesler K, et al. Cisplatin, fluorouracil, celecoxib, and RT in resectable esophageal cancer: preliminary results. *Oncology (Wilson Park)* 2004; 18: 18-21.
- 18- Tfayli A, Yang J, Kojouri K, Kesserwan C, Jafari M, Ozer H. Neoadjuvant therapy with celecoxib to women with early stage breast cancer. *Neoplasma* 2008; 55: 122-6.
- 19- Dirix LY, Ignacio J, Nag S, Bapsy P, Gomez H, Raghunadharao D, et al. Treatment of advanced hormone-sensitive breast cancer in postmenopausal women with exemestane alone or in combination with celecoxib. *J Clin Oncol* 2008; 26: 53-9.
- 20- Chow LW, Yip AY, Loo WT, Lam CK, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 111: 13-17.
- 21- Herschman HR. Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 281-319.
- 22- Chan G, Boyle JO, Yang EK, Zhang F, Sacks PG, Shah JP, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 991-4.
- 23- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-52.
- 24- Khademi B, Mahmoodi J, Omidvari S, Mohammadianpanah M. Treatment results of nasopharyngeal carcinoma: a 15-year single institutional experience. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18: 147-55.
- 25- Ho HC, Su YC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Lee CC, et al. A preliminary result of concurrent chemoradiation with weekly cisplatin in elderly nasopharyngeal carcinoma patients. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 930-5.