

کمورادیوتراپی پیش از ازوفازکتومی ترانس هیاتال در مبتلایان به کارسینوم سلول سنگفرشی مری- پیش مطالعه بالینی غیر تصادفی مرحله ۱ در بیمارستان امام خمینی(ره) تبریز

دکتر شهریار هاشم زاده: استادیار جراحی توراکس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر علی پورزند: استاد جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر علیرضا ناصری: استادیار رادیوتراپی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر فرزاد کاکایی: استادیار جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: fkakaei@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۴/۱۰، پذیرش: ۸۵/۱۰/۱۳

چکیده

زمینه و اهداف: با انتشار نتایج امیدوارکننده متعدد در زمینه نقش کمورادیوتراپی قبل از عمل ازوفازکتومی در درمان کارسینوم سلول سنگفرشی مری، بسیاری از مراکز تحقیقاتی به استفاده از این روش در درمان این بیماران روی آورده اند. هدف از این مطالعه ارزیابی امکان انجام این روش در بیماران انتخاب شده ما است.

روش بررسی: در این مطالعه بالینی آینده نگر فاز I که از اول فروردین ۱۳۸۲ لغایت ۳۱ خرداد ۱۳۸۳ در بخش جراحی بیمارستان امام خمینی تبریز انجام شده است، انجام شده است، ۱۰ بیمار (۷ نفر مذکر، ۳ نفر مؤنث؛ $58/4 \pm 2/5$ سال) مبتلا به مرحله III و IVA کارسینوم سلول سنگفرشی ناحیه تحتانی مری توراسیک، بعد از انفوزیون ۱۰۰۰ میلی گرم به ازاء هر متر مربع بدن در هر روز ۵-فلورواوراسیل در روزهای ۱ تا ۴ و ۷۵ میلیگرم به ازاء هر متر مربع سیس پلاتین در روز ۱ و انجام رادیوتراپی خارجی در روزهای ۱ تا ۶ مجموعاً به میزان ۱۸۰۰ گری، در روزهای ۷ تا ۱۰ تحت عمل جراحی ازوفازکتومی ترانس هیاتال قرار داده شدند و نتایج حاصله با یک گروه شاهد ۶۱ نفری از بیماران همین مرکز که به صورت گذشته نگر انتخاب شده بودند مقایسه گردید. دو گروه از نظر سن، جنس، مدت زمان و شدت دیسفاژی، میزان تمایز و مرحله بندی تومور با هم تفاوتی نداشتند ($P > 0/05$).

یافته ها: هیچ موردی از پاسخ کامل پاتولوژیک در این بیماران مشاهده نشد. یکی از بیماران بدلیل لکوپنی شدید و سپسیس و دیگری به دلیل پارگی ورید آزیگوس فوت کرد. سایر عوارض عبارت بود از: شیلوتوراکس ($1/10$)، فلج نسبی عصب راجعه ($1/10$)، عفونت سطحی انسیزیون گردن ($1/10$). تمام بیماران در بین روزهای ۱۱ تا ۱۶ دچار لکوپنی خفیف تا متوسط (2600 ± 400 در میلی متر مکعب) شدند. زمان کلی بستری بخش مراقبتهای ویژه بعد از عمل $2/2 \pm 0/5$ روز و زمان کل بستری بیمارستانی بعد از عمل $15/7 \pm 1/8$ روز، میزان مورتالیه کلی $2/0$ ٪ و میزان مورییدیه کلی $5/0$ ٪ بود که با گروه شاهد تفاوتی نداشت ($P > 0/05$). میزان ترانسفوزیون خون بعد از عمل $5/3 \pm 0/8$ واحد بود که از گروه کنترل بیشتر بود ($P < 0/05$).

نتیجه گیری: مورتالیه و مورییدیه قبل و بعد از عمل جراحی این روش درمانی در مقایسه با گروه شاهد قابل قبول است و ما می توانیم این روش را در مطالعات بعدی فاز II و III جهت تعیین اثرات طولانی مدت آن به کار بگیریم.

کلید واژه ها: ازوفازکتومی ترانس هیاتال، کارسینوم سلول سنگفرشی، کمورادیوتراپی قبل از عمل

مقدمه

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد مجدداً تایید گردید (۲). از طرف دیگر، حتی در کشورهای پیشرفته اکثر بیماران در مراحل پیشرفته این بیماری شناسایی میشوند به طوری که تومور معمولاً در زمان تشخیص از جدار مری عبور کرده و یا به غدد لنفاوی موضعی متاستاز پیدا کرده است و حتی با درمانهای رادیکال میزان بقای ۵ ساله این بیماران کمتر از $1/0$ ٪ و متوسط طول عمر آنها حداکثر ۱۲ ماه است (۳). یکی از روشهای مهمی که علیرغم فقدان شواهد و مدارک کافی دال بر موثر بودن آن، به عنوان یک

میزان بروز کارسینوم مری در اروپا و ایالات متحده روزبروز رو به افزایش بوده و علیرغم درمانهای تهاجمی جراحی میزان بقای کلی بیماران در اکثر مراکز بزرگ جراحی دنیا بسیار پایین است و تنها $30-40$ ٪ بیماران علیرغم رزکسیون رادیکال تا ۲ سال بعد از عمل زنده می مانند (۱). نوار شمالی کشور ایران نیز یکی از مناطق شناخته شده شیوع کانسر مری است و میزان شیوع بالای این بیماری که در حدود ۲۵ سال قبل مشخص شده بود در مطالعه جدیدی که اخیراً با کمک یک برنامه غربالگری گسترده توسط

هم تفاوتی نداشتند ($P > 0.05$). جهت جلوگیری از تهوع و استفراغ حاصل از شیمی درمانی از دگزامتازون هر ۱۲ ساعت ۸ میلی گرم و Granisetron روزانه یک میلی گرم وریدی کمک گرفته می شد. بیماران تا زمان ترخیص از بیمارستان و سپس به مدت ۳ ماه بعد از عمل جراحی پیگیری شدند و اطلاعات جمع آوری شده از آنها با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ مورد طبقه بندی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. برای مقایسه متغیرهای اسمی از آزمون مربع کای و آزمون دقیق فیشر و برای مقایسه متغیرهای عددی از آزمون t متغیرهای مستقل استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی:

کلیه بیماران شرکت کننده در طرح در مراحل پیشرفته بیماری قرار داشتند و تومور آنها به طور واضح در CT Scan قفسه صدری از جدار مری عبور کرده بود که با توجه به مطالعات متعدد منتشر شده میزان بقای این گروه از بیماران حتی با وجود درمان های جراحی تهاجمی کمتر از یک سال گزارش شده است (۵-۸). دوز داروها و اشعه به کار گرفته شده در این روش نسبت به مقادیر مورد استفاده در تمام مطالعات یاد شده و پروتکل های استاندارد مورد استفاده در مراکز جراحی مهم ایالات متحده کمتر یا حداقل معادل آنها است که بی خطری نسبی آنها در این مطالعات ثابت شده است. خطرات این روش درمانی برای تمام بیماران شرح داده شد و کلیه بیماران آزادانه و بدون هیچ گونه فشار روحی - روانی از جانب محقق و با رضایت کامل در این طرح شرکت کردند. هیچ گونه هزینه ای بابت شرکت بیماران در طرح از آنها دریافت نگردید. این روش درمانی توسط کمیته ای متشکل از اساتید با تجربه جراحی، اونکولوژی و رادیوترابی به سرپرستی استاد محترم و ریاست گروه جراحی عمومی و عروق دانشگاه علوم پزشکی تبریز، جناب آقای دکتر پورزند، مورد بررسی قرار گرفت و امکان انجام آن با توجه به شرایط بیماران ما مورد تایید قرار گرفت. در تمام طول مطالعه سعی بر این بود که در صورت بروز عوارض غیر مترقبه، تغییرات لازم در پروتکل اعمال شده و در صورت نیاز مطالعه متوقف گردد.

یافته ها

جدول ۱ مقایسه کلی بین دو گروه مورد مطالعه و گروه شاهد به نمایش گذاشته است. آزمایشات بیوشیمیایی که در تمام بیماران گروه مطالعه در روز اول شروع پروتکل انجام شده بود در محدوده نرمال بود. این آزمایشات در روز عمل جراحی که معادل روز هفتم تا دهم بعد از شروع کمورادیوترابی بود مجدداً تکرار شد و همان طور که در جدول ۲ مشاهده می شود تنها تفاوت مقادیر پلاکت، سدیم و پتاسیم مربوط به این فاصله زمانی از نظر آماری معنی دار است. سدیم و پتاسیم بیماران از نظر آماری کاهش واضحی پیدا کرده بود ($P < 0.05$) که علت آن می تواند تهوع و

پروتکل استاندارد درمانی در بسیاری از مراکز مهم دنیا برای درمان این بیماران به کار گرفته میشود کمورادیوترابی قبل از عمل جراحی است. اگرچه این روش قابلیت برداشت تومور و طول عمر بیماران را افزایش داده، ولی خطرات بالقوه آن در افزایش عوارض بعد از عمل از جمله عوارض ریوی، اختلال بهبود زخم و افزایش احتمال نشت آناستوموز و دشوار شدن عمل جراحی به دلیل بروز التهاب موضعی (۴-۶) باعث شده که تحقیقات در مورد چگونگی استفاده از این روش کماکان مانند گذشته ادامه پیدا کند.

در شرایط فعلی جامعه ما که یکی از مناطق پرخطر کانسر مری در سطح جهان است (۲) و شیوه درمان مرسوم این بیماری یعنی عمل جراحی به تنهایی نتوانسته است تاثیر چندانی در بهبود میزان بقای این بیماران داشته باشد، تحقیق در این زمینه ضروری بنظر میرسد. با توجه به محدودیتهای خاص ما یعنی وجود امکانات رادیو ترابی تنها در مرکز استان و مشکلات رفت و آمد بیماران، قیمت بالای داروهای شیمی درمانی و دشواری پذیرش انجام کمورادیوترابی برای بیماران از نظر فرهنگی و فقدان حمایت های مددکاری و روانپزشکی کافی برای تحمل دوره طولانی کمورادیوترابی، و فقدان دسترسی به پرسنل آموزش دیده و محیط های ایزوله کافی در بخش های جراحی جهت شیمی درمانی، ما تصمیم گرفتیم که با اعمال تغییر در این پروتکل درمانی آن را با شرایط خود تطبیق دهیم. قبل از اینکه بخواهیم اثر این روش را در بهبود میزان بقای کوتاه مدت و بلند مدت بیماران بسنجیم (مطالعات فاز II و III)، در مرحله اول باید مطمئن شویم که این روش درمانی تعدیل یافته، میزان مورییدیت و مورتالیتت کوتاه مدت بیماران را نسبت به بیمارانی که فقط تحت عمل جراحی قرار می گیرند افزایش نمی دهد و ضمناً باید مشخص کنیم که آیا این روش در مرکز ما قابل اجرا هست یا خیر. به این منظور ابتدا به طراحی یک پیش مطالعه بالینی (مطالعه فاز I) پرداختیم که موضوع این مقاله به بررسی نتایج آن اختصاص یافته است.

مواد و روش ها

در این مطالعه که از اول فروردین ۱۳۸۲ لغایت ۳۱ خرداد ۱۳۸۳ در بخش جراحی بیمارستان امام خمینی تبریز انجام شده است، ۱۰ بیمار (۷ نفر مذکر، ۳ نفر مؤنث؛ $58/4 \pm 2/5$ سال) مبتلا به مرحله III و IVA کارسینوم سلول سنگفرشی ناحیه تحتانی مری توراسیک، بعد از انفوزیون ۱۰۰۰ میلی گرم به ازاء هر متر مربع بدن در هر روز ۵-فلورواوراسیل در روزهای ۱ تا ۴ و ۷۵ میلیگرم به ازاء هر متر مربع سیس پلاتین در روز ۱ و انجام رادیوترابی خارجی در روزهای ۱ تا ۶ مجموعاً به میزان ۱۸۰۰ گری، در روزهای ۷ تا ۱۰ بعد از شروع پروتکل، تحت عمل جراحی ازوفازکتومی ترانس هیاتال قرار داده شدند و نتایج حاصله با یک گروه شاهد ۶۱ نفری از بیماران همین مرکز که به صورت گذشته نگر انتخاب شده بودند مقایسه گردید. دو گروه از نظر سن، جنس، مدت زمان و شدت دیسفاژی، میزان تمایز و مرحله بندی تومور با

کنترل به نمایش درآورده است. صرفنظر از لکوپنی و ترومبوسیتوپنی، یک سری عوارض اختصاصی نیز در زمینه شیمی درمانی ظاهر گردید. یکی از بیماران دچار نوروپاتی دستکش-جوراب یا سندرم دست- پا شد که از عوارض اختصاصی داروی ۵-فلورواوراسیل است (۹). در ۲ بیمار کراتی نین در روز عمل جراحی تا ۱/۴ و ۱/۸ میلیگرم در دسی لیتر افزایش پیدا کرد که خوشبختانه به حد طبیعی بازگشت کرد. احتمالاً این افزایش که با افزایش اوره همراه نبود، از عوارض اختصاصی مصرف سیس پلاتین است. اتوتوکسیسیته ناشی از سیس پلاتین یا آلپوسی در هیچکدام از بیماران در عرض ۲۱ روز اول مشاهده نشد. هیچکدام از بیماران در حین انفوزیون ۵-فلورواوراسیل دچار علائم آنژین صدری که از عوارض اختصاصی این دارو است نشدند. در مورد عوارض رادیوتراپی خستگی پذیری در ۷ بیمار (۷۰٪) و برنزه شدن پوست در ۶ بیمار (۶۰٪) مشاهده گردید. بروز عوارضی مثل پارگی ورید آزیگوس، شیلوتوراکس و فلج نسبی عصب راجعه همگی می تواند نشانه ای از افزایش التهاب موضعی ناشی از رادیوتراپی در موضع عمل باشد.

استفراغ ناشی از شیمی درمانی باشد که این مشکل بیماران بعد از عمل جراحی با سرم درمانی مناسب درمان گردید. غیر از شمارش لکوسیت سایر مقادیر آزمایشگاهی بیماران در روز عمل جراحی در محدوده نرمال بود. حداقل میزان لکوسیت (حدود 2600 ± 400 در میلی متر مکعب) در این بیماران در روزهای ۱۱ تا ۱۶ شروع شیمی درمانی و حداقل میزان پلاکت (حدود 13000 ± 35000 در میلی متر مکعب) در فاصله روزهای ۱۲ تا ۱۵ دیده می شد (نمودار ۱). در یکی از بیماران به دلیل نامشخص (احتمالاً اشتباه در تعیین دوزاژ دارو) میزان شمارش لکوسیت در روز ۱۴ شروع درمان تا ۲۰۰ کاهش پیدا کرد و علیرغم درمانهای انجام شده بیمار به دلیل سیسیس فوت شد. یکی از بیماران نیز به دلیل پارگی ورید آزیگوس و خونریزی شدید ۶ ساعت بعد از عمل درگذشت و حداقل میزان لکوسیت و پلاکت در مورد این بیمار مشخص نشد. بدین ترتیب مورتالیه بیمارستانی گروه مورد مطالعه ۲۰ درصد بود که نسبت به مورتالیه گروه کنترل (۹/۸٪) افزایش نشان می داد ولی این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/313$). جدول ۳ عوارض عمل جراحی تا روز ترخیص را در دو گروه مطالعه و

جدول ۱. مقایسه کلی دو گروه مطالعه و شاهد.

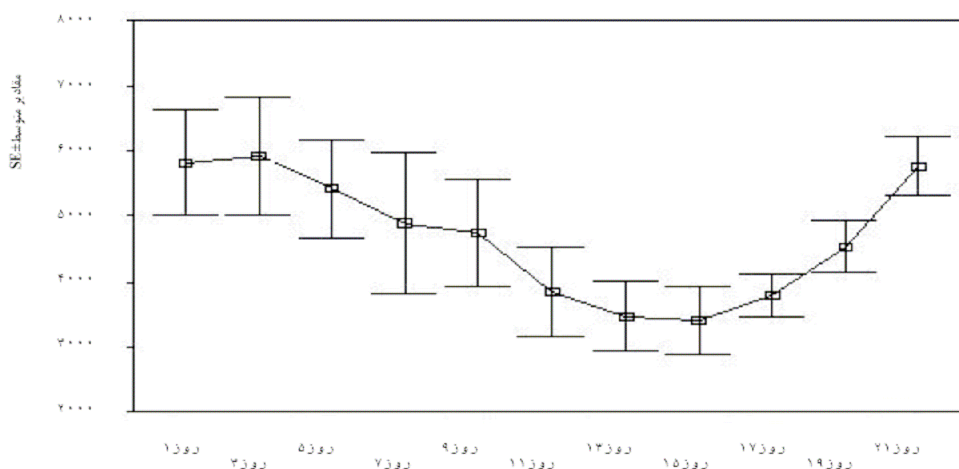
شاخص مورد بررسی	گروه مطالعه (n=۱۰)	گروه شاهد (n=۶۱)	P value
سن متوسط (سال)	۵۸/۴ ± ۲/۵	۵۸/۰ ± ۱/۶	۰/۹۳۶
جنس			۰/۴۹۵
مذکر	٪۳۰	٪۵۲/۵	-
مؤنث	٪۷۰	٪۴۷/۵	-
مدت زمان شروع علائم (ماه)	۵/۰ ± ۰/۹	۳/۵ ± ۰/۳	۰/۰۷۹
شدت دیسفاژی	۳/۱ ± ۰/۳	۲/۹ ± ۰/۱	۰/۶۶۴
طول ضایعه (cm)	۶/۱ ± ۰/۳	۴/۸ ± ۰/۲	۰/۰۱۴
فاصله تا دندانهای پیشین (cm)	۳۱/۱ ± ۱/۱	۳۲/۰ ± ۰/۵	۰/۴۷۶
پاتولوژی			۰/۶۷۹
کاملاً تمایز یافته (٪)	۷۰/۰	۷۷/۰	-
تمایز متوسط (٪)	۳۰/۰	۱۹/۷	-
تمایز کم (٪)	۰/۰	۳/۳	-
مرحله بندی بر مبنای عمل جراحی و پاتولوژی			
Stage I (٪)	۰/۰	۰/۰	-
Stage II (٪)	۰/۰	۳۱/۱	-
Stage III (٪)	۷۰/۰	۴۴/۳	-
Stage IV (٪)	۳۰/۰	۱۳/۱	-
میزان خون تزریقی (واحد)	۵/۳ ± ۰/۸	۲/۴ ± ۰/۲	۰/۰۰۰
مدت بستری در ICU (روز)	۲/۲ ± ۰/۵	۱/۶ ± ۰/۴	۰/۶۰۵
هزینه (ریال)	۸۸۲۶۵۴ ± ۱۰۷۸۸۴۴	۴۷۸۰۷۳۴ ± ۴۲۸۲۱۷	۰/۰۰۱
مدت زمان کل بستری بیمارستانی (روز)	۲۲/۲ ± ۱/۸	۱۵/۵ ± ۰/۸	۰/۰۰۳
مدت زمان بستری بیمارستانی بدون در نظر گرفتن دوره کمورادیوتراپی (روز)	۱۵/۲ ± ۱/۸	۱۵/۵ ± ۰/۸	۰/۸۷۷
موربیدیتی بیمارستانی (مجموع بیمارانی که عارضه دار شده اند)	٪۵۰/۰	٪۶۰/۶	۰/۸۳۰
مورتالیه بیمارستانی	٪۲۰/۰	٪۹/۸	۰/۳۱۳

جدول ۲. مقادیر P value محاسبه شده به کمک t test در مورد اختلاف مقادیر یافته های آزمایشگاهی روز اول شروع پروتکل و روز عمل جراحی در گروه کمورادیوتراپی

P value	standard error	تفاوت متوسط مقادیر قبل و بعد از کمورادیوتراپی	فاکتور مورد بررسی
۰/۳۰۸	۶۲۹	۶۸۰	تعداد لکوسیت
۰/۱۹۰	۰/۴۵۸	۰/۶۵۰	هموگلوبین
۰/۳۱۹	۱/۴۴۹	۱/۵۳۰	هماتوکریت
۰/۰۰۹	۱۸۹۰۰	۵۹۵۰۰	پلاکت
۰/۰۰۰	۰/۹۵	۵/۳۰	سدیم
۰/۰۰۲	۰/۱۰	۰/۴۸	پتاسیم
۰/۸۳۶	۷	-۱/۵۰	قند
۰/۴۴۱	۴/۴	-۳/۶۰	اوره
۰/۰۵۲	۰/۰۹	-۰/۲۱۰	کراتینین
۰/۳۵۶	۱/۸۴	-۱/۸۰	ALT
۰/۸۱۰	۲/۰۱	-۰/۵۰	AST
۰/۱۵۸	۱۲/۶۰	۱۹/۵۰	آلکالن فسفاتاز
۰/۶۹۴	۰/۲۲	۰/۰۹۰	آلبومین

جدول ۳. عوارض عمل جراحی تا زمان ترخیص از بیمارستان در دو گروه مطالعه و شاهد

نوع عارضه	گروه مطالعه (n=۱۰)	گروه شاهد (n=۶۱)
لیک آناستوموز گردن	۰	۶ (۹/۸٪)
عفونت زخم گردن	۱ (۱۰٪)	۰
شیلوتوراکس	۱ (۱۰٪)	۲ (۳/۲٪)
پنومونی	۰	۷ (۱۱/۴٪)
مشکلات قلبی	۰	۴ (۶/۶٪)
عفونت زخم شکم	۰	۵ (۸/۲٪)
باز شدن لاپاروتومی پاروتومی	۰	۱ (۱/۶٪)
فلج نسبی عصب ریکارنت	۱ (۱۰٪)	۲ (۳/۳٪)
پارگی طحال	۰	۲ (۳/۳٪)
هموتوراکس	۱ (۱۰٪)	۵ (۸/۲٪)
عفونت منتشر	۱ (۱۰٪)	۱ (۱/۶٪)
آمپیم	۰	۲ (۳/۳٪)
جمع	۵ (۵۰٪)	۳۷ (۶۰/۷٪)



نمودار ۱. سیر تغییرات لکوسیت بیماران گروه کمورادیوتراپی را از روز شروع شیمی درمانی تا روز ۲۱

بحث

مطالعه ما مشخص کرد که در گروه مورد مطالعه ما انجام این روش درمانی با ۲۰٪ مورتالیتیه و ۵۰٪ موربیدیتی بیمارستانی همراه است (جدول ۱) ولی در مقایسه با گروه کنترل که در همین شرایط تنها تحت عمل قرار گرفته بودند، تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر آماری مشاهده نشد ($P > 0.05$). باید توجه داشت که علت هر دو مورد فوت (لکوپنی و پارگی ورید آزیگوس) ناشی از اشکالات قابل پیشگیری و درمان بوده و نباید آنها را به تنهایی به عوارض حاصل از کمورادیوتراپی قبل از عمل جراحی نسبت داد. در واقع بروز این دو مورد مورتالیتیه نمی تواند به تنهایی به عنوان دلیلی بر جلوگیری از ادامه مطالعه در سایر بیماران مطرح شود.

نگاهی اجمالی به عوارض حاصل از این روش (جدول ۳)، نشان می دهد که با توجه به بروز عوارضی نظیر کیلوتوراکس (۱ مورد)، پارگی ورید آزیگوس (۱ مورد) و فلج نسبی عصب راجعه (۱ مورد)، این دوره کوتاه کمورادیوتراپی با فاصله کم از عمل جراحی نمی تواند قابلیت رزکسیون تومور را افزایش دهد و ضمناً ممکن است با افزایش التهاب موضعی عوارض لوکال و حتی کشنده حاصل از عمل جراحی را افزایش دهد. بروز یک مورد sepsis در زمینه لکوپنی شدید که به فوت بیمار منجر شد و همچنین نمودار سیر تغییرات شمارش لکوسیت در این گروه (نمودار ۱)، نشان دهنده خطر بالای این روش درمانی در ایجاد لکوپنی و همچنین خطر بالای احتمال همزمان شدن حداقل یک لکوپنی با روز پنجم تا هفتم بعد از عمل جراحی (که با خطر بالای بروز عفونت های حاصل از لیک آناستوموزها نیز همراه است) می باشد. بنابر این ضروری به نظر می رسد که کمورادیوتراپی قبل از عمل در محیطی انجام گیرد که پرسنل آن آشنایی کامل با عوارض حاصل از آن داشته باشند و بیماران به طور مداوم و حداقل روزانه از نظر بروز عوارض قابل پیش بینی نظیر لکوپنی و ترومبوسیتوپنی مونیتور شوند و اصول ایزولاسیون در مورد این بیماران با دقت بیشتری رعایت شود.

مقالات متعدد مشابهی در مجلات علمی روز دنیا و اینترنت منتشر شده اند که هر کدام به روشهای مختلف به ارزیابی میزان تاثیر کمورادیوتراپی قبل از عمل جراحی در بهبود وضعیت بیماران مبتلا به کارسینوم مری پرداخته اند. گروهی از این مقالات معتقدند که این روش می تواند باعث بهبود میزان بقای بیماران پس از عمل جراحی شود. به عنوان مثال Chidel و همکارانش نشان داده اند که درمان قبل از عمل برای دو دوره قبل از عمل شامل $mg/m^2/day$ ۵-۱۰۰۰ فلورواوراسیل به مدت ۴ روز و $mg/m^2/day$ ۲۰ سیس پلاتین به مدت ۴ روز همراه با رادیوتراپی تا حداکثر ۴۵۰۰ راد برای هر بیمار توانسته است با میزان بقای ۳ ساله بدون بیماری ۹/۴۱٪ همراه باشد و میزان پیشگیری از عود موضعی ۵ ساله را از ۶۴٪ به ۹۰٪ افزایش دهد (۱۰). میزان مورتالیتیه کوتاه مدت بیمارستانی این روش در بیماران مورد بررسی ۱۶٪ بوده است که با مطالعه ما تفاوتی از نظر آماری ندارد ($P = 0.662$). Hennequin و

همکارانش نشان داده اند که این روش با مورتالیتیه کلی ۵/۳٪ و میزان بقای ۱، ۲ و ۵ ساله ۷۵/۴٪، ۶۳/۴٪ و ۴۰٪ همراه بوده است. در این مطالعه میزان شیوع لکوپنی شدید ۱۱٪ و مورتالیتیه ناشی از عمل جراحی ۷/۹٪ بود که با مطالعه ما تفاوتی نداشت (۱۱). Jones و همکارانش با تزریق $mg/m^2/day$ ۵-۱۰۰۰ فلورواوراسیل در روزهای ۱ تا ۴ و $mg/m^2/day$ ۱۰۰ سیس پلاتین در روز ۱ همراه با رادیوتراپی تا حداکثر ۴۵۰۰ راد و انجام عمل جراحی بعد از ۴ تا ۶ هفته، نشان دادند که مورتالیتیه بیمارستانی این روش ۱۱٪ است. این مطالعه از این نظر برای ما حائز اهمیت است که دوزاژ مورد استفاده دارو و اشعه در آن با مطالعه ما تقریباً برابر است و فقط عمل جراحی با فاصله زیادتر نسبت به مطالعه ما صورت گرفته است. در مقام مقایسه در این مطالعه مدت بستری در ICU به طور متوسط ۲ روز و مدت بستری بیمارستانی بعد از عمل ۱۳ روز بوده است که از نظر آماری با مطالعه ما تفاوتی ندارد. در این مطالعه عوارضی مشابه مطالعه ما گزارش شده است: فلج موقت عصب راجعه (۵/۵٪)، شیلوتوراکس (۳/۷٪)، و عفونت زخم (۵/۵٪). میزان لیک آناستوموز در این مطالعه ۱۱٪ و میزان لکوپنی شدید ۸/۱۴٪ بوده است که از نظر آماری در حد مطالعه ماست در این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات اکثر موارد عود بیماری به صورت متاستاز های دور دست بوده است و اکثر بیماران از نظر موضعی در زمان عود بیماری مشکلی نداشته اند (۱۲). مقایسه نتایج ما با نتایج این مطالعه نشان میدهد که تقلیل فاصله پایان کمورادیوتراپی تا عمل جراحی از ۴ تا ۶ هفته به ۳ روز لزوماً به معنی افزایش احتمال بروز عوارض حاصله نیست. گروهی دیگر از محققین کمورادیوتراپی قبل از عمل را بی خطر ولی بی تاثیر در بهبود میزان بقای بیماران معرفی کرده اند. به عنوان مثال Malaisrie و همکارانش نشان داده اند که اگرچه کمورادیوتراپی قبل از عمل میزان بقای بیماران را افزایش نمی دهد ولی میزان نیاز به خون، مدت بستری بیمارستانی، موربیدیتیه و مورتالیتیه بعد از عمل را نیز تغییر نمی دهد و حتی می تواند در ۶۴٪ موارد stage بیماری را پایین بیاورد (۱۳). Donington و همکارانش نیز نشان داده اند که اگرچه این روش درمان تغییری در میزان بقای طولانی مدت بیماران ایجاد نمی کند ولی میزان مورتالیتیه و موربیدیتیه را نیز افزایش نمی دهد (۱۴). Alexander و همکارانش مورتالیتیه کلی ناشی از کمورادیوتراپی قبل از عمل را ۱۴/۷٪ را گزارش کردند که با مطالعه ما تفاوتی نداشت ($P = 1.000$). در این گروه از بیماران ۲ مورد فلج عصب ریکارنت، ۱ مورد آسیب راه هوایی، یک مورد لیک آناستوموز و ۱ مورد کیلوتوراکس نیز مشاهده شد که نشان دهنده افزایش عوارض لوکال ناشی از عمل جراحی است و درست شبیه آن چیزی است که در مطالعه ما مشاهده شد (۱۵).

مقالاتی نیز منتشر شده اند که با انجام کمورادیوتراپی قبل از عمل موافق نیستند به عنوان مثال Imdahl و همکارانش نشان داده اند که کمورادیوتراپی قبل از عمل به میزان زیادی باعث افزایش

- کمورادیوتراپی قبل از عمل به این روش از نظر آماری باعث افزایش میزان مورتالیتیه و مورییدیتیه بیماران در مقایسه با گروه کنترل نشده است.
 - ادامه این پروتکل به صورت مطالعات فاز II و III تنها در صورتی از نظر علمی و اخلاقی صحیح است که پروتکل در شرایط کاملاً کنترل شده و توسط افراد مجرب در زمینه کار با داروهای کموتراپی صورت گیرد.
 - کمورادیوتراپی قبل از عمل به این شیوه قابلیت رزکسیون تومور را افزایش نمی دهد و حتی ممکن است با افزایش التهاب موضعی احتمال بروز عوارض ناشی از عمل جراحی را افزایش دهد. لذا در صورت استفاده از این روش باید در حین عمل جراحی از نظر احتمال آسیب احشاء مجاور دقت بیشتری به عمل آید.
 - بروز لکوپنی در اثر انجام کموتراپی با این روش قابل پیش بینی است و بیماران باید حتماً حداقل در ۱۴ روز اول از این نظر به صورت روزانه کنترل شوند و به محض احساس بروز خطر از اقدامات درمانی لازم نظیر جداسازی بیمار در محیطهای ایزوله و خودداری از انجام عمل جراحی کمک گرفته شود.
- امید است در آینده بتوان با دسترسی به نتایج مطالعاتی که بر مبنای این مطالعه صورت خواهد گرفت به روشهای درمانی مؤثرتر برای بیماران مبتلا به کانسر مری دست یافت.

مورییدیتی عمل جراحی می شود. در این مطالعه بیماران به مدت چهار هفته در مجموع ۳۶۰۰ راد اشعه و در روزهای ۱ تا ۵ هر هفته ۵۰۰ mg/m²/day -۵ فلورووراسیل و ۲۰ mg/m²/day سیس پلاتین دریافت کردند. پاسخ کامل پاتولوژیک تنها در ۲۲٪ بیماران مشاهده شد. میزان آسیب عصب راجعه در مقایسه با گروه کنترل از ۱۲/۵٪ به ۳۸٪ و میزان عوارض ریوی از ۳۷/۵٪ به ۵۷٪ و متوسط طول مدت بستری بعد از عمل از ۲۱ روز به ۳۳ روزافزایش پیدا کرد و هیچ گونه افزایشی در میزان بقای بیماران بعد از عمل جراحی مشاهده نشد. این محققین معتقدند که اگرچه در گروهی که پاسخ کامل پاتولوژیک داشته اند میزان بقا افزایش پیدا می کند ولی با توجه به افزایش بیش از حد مورییدیتی نمی توان این روش را به صورت روتین برای همه بیماران توصیه کرد و ضروری است شاخصهایی مشخص شوند که بتوان با کمک آنها بیمارانی را که پاسخ کامل پاتولوژیک در آنها ظاهر میشود از قبل تعیین کرد (۱۶). Tamim و همکارانش در بررسی خود نشان داده اند که میزان بقای بعد از عمل در بیمارانشان افزایش نیافته و کمورادیوتراپی قبل از عمل حداقل ۲۰٪ از کل زمان بقای بیماران بعد از تشخیص بیماری را به خود اختصاص داده است. مورتالیتیه بعد از عمل نیز در مطالعه آنها ۷/۸٪ بوده است. این محققین نیز هنوز کمورادیوتراپی قبل از عمل را به طور روتین قابل توصیه نمی دانند و معتقدند باید تغییراتی در این شیوه داده شود تا حتی الامکان از مدت زمان دوره درمان کاسته شود (۱۷).

نتیجه گیری

با توجه به آنچه گفته شد و با توجه به اهداف اولیه این طرح به عنوان یک پیش مطالعه فاز I از این مطالعه نتایج زیر حاصل می گردد:

References:

1. Crosby TDL, Brewster AE, Borley A, Perschky L, Kehagioglou P, Court J, et al. Definitive chemoradiation in patients with inoperable esophageal carcinoma, *Br J Cancer*; 2004, **90**: 70–75.
2. Saidi F, Sepehr A, Fahimi A, Farahvash MJ, Salehian P, Esmailzadeh A, et al. Esophageal cancer among the Turkomans of northeast Iran, *Br J Cancer*; 2000, **83**(9): 1249–1254.
3. Lew JJ, Gooding WE, Ribeiro U, Safastle-Ribeiro AV, Posner MC. Long-term survival following induction chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal carcinoma. *Arch Surg*; 2001, **136**: 737–42.
4. Lin FC, Durkin AE, Ferguson MK. Induction therapy does not increase surgical morbidity after esophagectomy for cancer, *Ann Thorac Surg* ; 2004, **78**: 1783–9.
5. Keller SM, Ryan LM, Coia LR, Dang P, Vaught DJ, Diggs C, et al. High dose chemoradiotherapy followed by esophagectomy for adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: results of a phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*; 1998, **83**(9): 1908–16.
6. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg*; 2002, **73**(3): 922–6.
7. Lehnert T. Multimodal therapy for squamous carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*; 1999, **86**: 727–39.
8. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer, *N Engl J Med*; 1998, **339**(27): 1979–84.
9. Alexander EP, Lipman T, Harmon J, Wadleigh R. Aggressive multimodality therapy for stage III esophageal cancer: A phase I/II Study. *Ann Thorac Surg*; 2000, **69**: 363–8.

10. Chidel MA, Rice TW, Adelstein DJ, Kupelian PA, Suh JH, Becker M. Resectable esophageal carcinoma: local control with neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*; 1999, **213**: 67-72.
11. Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A, Blazy A, Perniceni T, Panis Y, et al. Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2001, **49**: 657-64.
12. Jones DR, Detterbeck FC, Egan TM, Parker LA, Bernard SA, Tepper JE. Induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with carcinoma of the esophagus, *Ann Thorac Surg*; 1997, **64**: 185-192.
13. Malaisrie SC, Untch B, Aranha GV, Mohideen N, Hantel A, Pickleman J. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer: experience at a single institution. *Arch Surg*; 2004, **139**: 532-539.
14. Donington JS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Nichols III FC, Pairorero PC. Preoperative chemoradiation therapy does not improve early survival after esophagectomy for patients with clinical stage iii adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg*; 2004, **77**: 1193-9.
15. Alexander EP, Lipman T, Harmon J, Wadleigh R. Aggressive multimodality therapy for stage III esophageal cancer: a phase I/II study. *Ann Thorac Surg*; 2000, **69**: 363-8.
16. Imdahl A, Schoffel U, Ruf G: Impact of neoadjuvant therapy of perioperative morbidity in patients with esophageal cancer. *Am J Surg*; 2004, **187**: 64-68.
17. Tamim WZ, Davidson RS, Quinlan RM, O'Shea MA, Orr RK, Swanson S. Neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer, is it worthwhile? *Arch Surg*; 1998, **133**: 722-26