

بررسی مقایسه‌ای دو رژیم شیمی درمانی تک‌دارویی و چنددارویی از نظر بقای کلی و عاری از بیماری در مبتلایان به آستروسیتوم گرید بالا

چکیده

فرناز آموزگار هاشمی^{۱*}

الهام هاشمی^۲

پیمان حداد^۱

علی کاظمیان^۱

۱- گروه رادیوتراپی انکولوژی

۲- دستیار رادیوتراپی- انکولوژی

بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی، گروه رادیوتراپی انکولوژی
تلفن: ۰۹۱۲۱۴۵۲۲۰۱

email: fahashemi@yahoo.com

مقدمه

آستروسیتوما (Astrocytoma) شایع‌ترین تومور اولیه مغز می‌باشند و در مجموع ۷۵٪ بدخیمی‌های اولیه مغز را شامل می‌شود. گسترده‌ترین طبقه‌بندی مورد استفاده برای آستروسیتوما سیستم WHO است که آنها را به چهار درجه (Grade) تقسیم می‌کند: درجه ۱: تومورهای خوش‌خیم، درجه ۲: آستروسیتوماهای درجه پایین، درجه ۳: آناپلاستیک آستروسیتوما، درجه ۴: گلیوبلاستوم مولتی فرم. انسیدانس گلیوماهای گرید بالا به‌خصوص در جمعیت مسن در حال افزایش است به طوری که در ایالات متحده در سال ۲۰۰۳، ۱۸۳۰۰ مورد جدید و ۱۳/۱۰۰ مورد مرگ وجود داشت.^۱ بقای بیماران گلیوم بدخیم، علیرغم درمان‌های ترکیبی بسیار کمتر از ایده‌آل است. بقای پنج ساله آناپلاستیک آستروسیتوما ۲۹/۷٪ و گلیوبلاستوم مولتی فرم ۳/۴٪ است.^۲ علاوه بر گرید تومور چندین فاکتور دیگر سورویوال را

زمینه و هدف: درمان استاندارد آستروسیتوم گرید بالا جراحی و رادیوتراپی است. کموتراپی ادجوانت بقای کلی و عاری از بیماری را بالا می‌برد. در این مطالعه داروی CCNU با رژیم PCV مقایسه شده است. روش بررسی: بیماران با آستروسیتوم گرید بالا بعد از جراحی و رادیوتراپی به دو گروه CCNU و PCV راندومیزه و پس از شش دوره شیمی درمانی، CT اسکن انجام شد. هر علامت نورولوژیک جدید، تشدید علائم قبلی، ایجاد تومور جدید و رشد تومور باقی‌مانده (>۲۵٪) عود در نظر گرفته شد. بقای عاری از بیماری از زمان اتمام رادیوتراپی (RT) تا زمان عود یا آخرین پی‌گیری و بقای کلی از زمان اتمام RT تا زمان مرگ یا آخرین پی‌گیری محاسبه شد. یافته‌ها: ۷۰ بیمار در دو گروه PCV (با ۳۸ بیمار) و CCNU (با ۳۲ بیمار) قرار گرفتند. متوسط سن ۴۴ سال بود و ۵۱ نفر از بیماران مرد بودند. ۱۹ بیمار (۲۷٪) گرید ۳ (آنپلاستیک) و ۵۱ بیمار (۶۳٪) گرید ۴ (گلیوبلاستوم مولتی فرم) بودند. تفاوت معنی‌داری از لحاظ سن، جنس و پاتولوژی بین دو گروه وجود نداشت. بقای کلی و عاری از بیماری ۲۷ ماه و ۲۶ ماه در گروه CCNU و ۳۴ و ۲۹ ماه در گروه PCV بود. با آزمون Log-rank test اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. تفاوت آماری معنی‌داری در بقای کلی و عاری از بیماری بین دو گروه CCNU و PCV وجود نداشت هرچند در گروه PCV بقای کلی بهتر بود. مطالعات با بیماران بیشتر و پی‌گیری طولانی‌تر ضروری است.

کلمات کلیدی: شیمی درمانی، آستروسیتوم گرید بالا، داروی CCNU، رژیم PCV.

تحت تأثیر قرار می‌دهند شامل سن، هیستولوژی، Performance status، شرایط نورولوژیک، وسعت جراحی و دوز رادیوتراپی. جراحی اولین خط درمانی برای گلیوماهای High grade می‌باشد و لازم است برداشت کامل تومور صورت پذیرد. طبیعت انفیلتراتیو گلیوماهای High grade جراحی کامل را در بیشتر موارد غیرممکن می‌سازد و عود تقریباً همیشگی است. Chang و همکارانش ارتباط بین وسعت جراحی و بقا را در یک مطالعه نشان دادند.^۳ با توجه به نتایج نامطلوب جراحی به‌تنهایی، روش‌های درمان ادجوانت مثل رادیوتراپی و شیمی درمانی با هدف بهبود بقا برای این بیماران مورد نیاز است. رادیوتراپی بعد از جراحی یک درمان ادجوانت مؤثر است و در مطالعات راندومیزه افزایش بقا با انجام آن به اثبات رسیده است.^۴ از دهه ۱۹۷۰ مطالعات راندومیزه زیادی برای بررسی نقش کموتراپی ادجوانت در بهبود بقای بیماران با تومورهای مغزی انجام

جدول توکسیتی‌هایی شایع (RTOG) ثبت شد. گروه CCNU روز اول 110 mg/m^2 ، گروه PCV روز اول 110 mg/m^2 ، روز هشتم تا بیست و یکم 60 mg/m^2 Procarbazine و روز هشتم و بیست و نهم $1/4 \text{ mg/m}^2$ Vincristin دریافت می‌کردند. در هر گروه با فاصله شش هفته از شروع دوره قبل، دوره بعدی شروع شد. در صورت $WBC < 3000$ ، $Hb < 12$ و $PLT < 10000$ یا بالا بودن BUN و کراتینین درمان بیماران یک هفته و یا تا رسیدن CBC، BUN و کراتینین به حد قابل قبول به تعویق افتاد. عوارض گرید ۱ و ۲ با داروی مناسب کنترل شد ولیکن در صورت بروز عوارض گرید ۳ و ۴ ادامه کموتراپی متوقف شد. با بیماران گروه PCV درباره رعایت رژیم غذایی و دارویی صحبت شد. شش هفته پس از اتمام آخرین دوره کموتراپی (دوره ششم) از تمام بیماران CT اسکن یا MRI مغز گرفته شد. هرگونه بروز علائم و شکایات جدید نورولوژیک مربوط به تومور مغزی بیمار یا تشدید علائم و شکایات قبلی و یا ایجاد تومور جدید مغزی و یا بزرگ‌تر شدن واضح (بیش از ۲۵٪) و یا Enhancement توده غیرفعال مشاهده شده در Imaging‌های قبلی، به‌عنوان عود تلقی گردید. مدت زمان OS، از زمان ختم رادیوتراپی تا زمان مرگ و یا آخرین پی‌گیری و DFS از زمان ختم رادیوتراپی تا زمان عود و یا آخرین پی‌گیری محاسبه شد. کلیه اطلاعات در فرم‌های مخصوص تنظیم و سپس کلیه داده‌ها کدگذاری شده و با Epi-Info وارد حافظه رایانه و با SPSS ویراست دهم آنالیز گردید.

یافته‌ها

۷۰ بیمار در این طرح شرکت داشتند. میانگین سن ۴۴/۹ سال (۷۸-۱۶ سال) بود. بیماران شامل ۱۹ زن و ۵۱ مرد بودند. ۴۸ نفر کموتراپی را تا شش دوره دریافت و شش بیمار بعد از راندو-میزه شدن جهت کموتراپی به دلایل عوارض جانبی، بدی حال عمومی به‌علت رادیوتراپی یا دلایل شخصی دیگر حاضر به ادامه همکاری نشدند و اصلاً هیچ دوره‌ای را دریافت نکردند. میانگین دوز دریافتی رادیوتراپی $59/6 \text{ Gy}$ بود (۶۴-۴۲). بقای یک، دو و سه ساله در گروه CCNU به ترتیب ۷۱٪، ۴۹٪ و ۴۹٪ و در گروه PCV به ترتیب ۸۱٪، ۶۶٪ و ۶۶٪ بود. DFS یک، دو و سه ساله در گروه CCNU به ترتیب ۵۸٪، ۵۳٪ و ۴۶٪ و در گروه PCV به ترتیب ۷۱٪، ۵۳٪ و ۵۳٪ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین OS ($p=0/16$) و

شد. بیشتر پروتکل‌های درمانی از رژیم‌های حاوی نیتروزاوره استفاده کردند. انتخاب بهترین عوامل کموتراپیک هنوز نامشخص است و استاندارد اثبات شده‌ای وجود ندارد. در مطالعات اولیه روی آسترو-سیتوم آناپلاستیک منفعت نسبی در استفاده از پروکاربازین، لوموستین و وین کریستین (رژیم PCV) بر رژیم تک دارویی با BCNU نشان داده شده است.^۵ در این مطالعه CCNU (Iomustine) را با رژیم (PCV) Procarbazine-CCNU-Vincristine مقایسه کردیم. CCNU به‌صورت خوراکی مصرف می‌شود و برای بیمار قابل پذیرش‌تر است، از سوی دیگر در هنگام استفاده از PCV به‌علت وجود پروکاربازین که یک مهارکننده مونو آمین اکسیداز است بیمار نیاز به رعایت رژیم غذایی عاری از مواد تیرامین دار و نیز عدم استفاده از داروهای مهارکننده مونو آمین اکسیداز دارد که برای بیمار محدودیت ایجاد کرده و طول دوره درمان نیز در رژیم PCV طولانی‌تر می‌باشد. با توجه به موارد فوق، در صورتی که CCNU از لحاظ Overall Survival (OS) و Disease Free Survival (DFS) نسبت به PCV برتری داشته باشد و یا معادل هم باشند، می‌تواند به‌عنوان یک انتخاب برتر برای همه بیماران آستروسیتوم گرید بالا، بعد از جراحی و رادیوتراپی استفاده شود.

روش بررسی

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، کلیه بیماران مبتلا به آستروسیتوم گرید بالا مراجعه‌کننده به بخش رادیوتراپی - انکولوژی بیمارستان امام خمینی در سال ۸۴-۱۳۸۱ برای این طرح در نظر گرفته شدند. معیار ورود به طرح وجود گزارش هستیوپاتولوژی آستروسیتوم گرید بالا پس از انجام جراحی و دریافت دوز استاندارد کامل رادیوتراپی بود. بیماران با وضع عمومی نامناسب بر اساس معیار کارنوفسکی (معیار کارنوفسکی زیر ۴۰) و عدم توانایی بلع دارو قابل ورود به طرح نبودند. برای پیدا کردن اختلاف حدود ۲۰٪ در مورتالیته بین دو رژیم شیمی‌درمانی CCNU و PCV با ۹۵٪ Confidence و ۸۰٪ Power، حجم نمونه در هر گروه معادل ۵۵ به‌دست آمد و با فرض ۱۰٪ Loss حجم نمونه ۶۰ شد. بیماران پس از توضیحات کامل و گرفتن رضایت‌نامه کتبی وارد طرح شدند و به دو گروه درمان با CCNU و PCV راندومیزه شدند. برای تمام بیماران قبل از شروع کموتراپی Imaging از مغز به‌عمل آمد. قبل از شروع هر دوره CBC، پلاکت، BUN و کراتینین بیماران اندازه‌گیری و عوارض درمان بر اساس

جدول-۱: مشخصات کامل بیماران در دو گروه PCV و CCNU

| گروه | تعداد | نسبت (زن / مرد) | پرفورمانس $70 \leq / 70 >$ | گرید ۳ و ۴ | | نوع جراحی | | عوارض فوت | عود | OS (ماه) | DFS (ماه) |
|------|-------|-----------------|----------------------------|------------|--------|-----------|------|-----------|-----|----------|-----------|
| | | | | کامل | ناکامل | بیوسی | کامل | | | | |
| CCNU | ۳۲ | ۲۱/۸ | ۲۵/۷ | ۱۰/۲۲ | ۳ | ۷ | ۲۱ | ۴ | ۱۳ | ۲۷ | ۲۶ |
| PCV | ۳۸ | ۲۴/۱۰ | ۳۴/۴ | ۹/۲۹ | ۴ | ۱۱ | ۲۴ | ۵ | ۱۳ | ۳۴ | ۲۹ |

OS = Overall Survival DFS = Disease Free Survival

جدول-۲: فراوانی عوارض درمان در دو گروه PCV و CCNU

| رژیم شیمی‌درمانی | عوارض گوارشی | | عوارض خونی | |
|------------------|--------------|--------|------------|--------|
| | گرید ۱ | گرید ۳ | گرید ۱ | گرید ۴ |
| PCV | ۱ | ۰ | ۲ | ۱ |
| CCNU | ۱ | ۱ | ۲ | ۰ |

CCNU = Lomustine PCV = Procarbazine, CCNU, Vincristine

سورویوال را نشان دادند. همین مطلب توسط Simpson و همکارانش^۸ به اثبات رسید ولیکن در مطالعه ما اختلاف OS و DFS بر اساس وسعت جراحی با $p = 0/5$ قابل توجه نبود که ممکن است به دلیل کم بودن تعداد نمونه مطالعه ما باشد. رژیم PCV باعث افزایش انسیدانس عوارض شدید مثل میلو ساپرن طول کشیده، واکنش‌های پوستی و هیپاتوتوکسیسیته می‌شود و قطع درمان به واسطه ایجاد عوارض در بعضی مطالعات تا ۸۶٪ بوده است.^۹ در مطالعه ما نیز تعداد بیمارانی که دچار عوارض درمان شدند در گروه PCV بیشتر از گروه CCNU بود، (پنج در مقابل چهار) که از این لحاظ با اطلاعات موجود در سایر مطالعات مطابقت دارد و در گروه PCV، یک بیمار دچار عوارض هماتولوژیک گرید ۴ شد که به همین علت کموتراپی وی متوقف گردید و یک بیمار نیز دچار عوارض G1 گرید ۴ شد که ناچار به تغییر گروه از PCV به CCNU شد. از این مطلب می‌شود استنباط نمود که رژیم PCV عوارض شدیدتری ایجاد نموده است. در مطالعات موجود و منابع مرجع ارتباط جنسیت با بقاء مطرح نشده است. در مطالعه ما اختلاف OS و DFS بین دو گروه مرد و زن قابل توجه بود ($p = 0/04$) و ممکن است جنسیت یک پروگنوستیک فاکتور در تومورهای گرید بالای مغزی باشد. در این مطالعه تعداد موارد عود در گروه PCV و CCNU با هم برابر بود ولیکن گروه PCV، DFS بیشتری از گروه CCNU داشتند. دریافت PCV عود را نسبت به CCNU به تأخیر می‌اندازد. همچنین علی‌رغم تعداد موارد فوت بیشتر در گروه CCNU (۱۳ بیمار در گروه CCNU و ۹ بیمار در گروه PCV) و بقای طولانی‌تر گروه PCV، بین بقای دو گروه اختلاف معنی‌داری

($p = 0/55$) وجود نداشت. اختلاف SO و DFS در دو گروه بر اساس پرفورمانس (۷۰ و بالاتر و زیر ۷۰) دارای تفاوت معنی‌دار قابل توجه ($p < 0/0001$) و بر اساس گرید، دارای تفاوت نزدیک به معنی‌دار بود. ($p = 0/06$). سایر مشخصات بیماران در جدول ۱ و فراوانی عوارض درمان در جدول ۲ ذکر شده است.

بحث

هدف این مطالعه مقایسه کموتراپی خوراکی (CCNU) با کموتراپی خوراکی و تزریقی (PCV) با توجه به OS و DFS بیماران آستروسیتوم High grade است. طبق اطلاعات موجود در کتب مرجع آستروسیتومای High grade در مردان شایع‌تر از زنان است و با افزایش سن انسیدانس آن بالا می‌رود.^۶ این مطلب با نتایج به دست آمده در مطالعه ما مطابقت دارد چنانچه نسبت تعداد زنان به مردان تقریباً یک به دو است و میانگین نسبی بیماران ۴۴/۹ سال می‌باشد. نقش پروگنوستیک فاکتورهای مثل سن، گرید هستیولوژی، کارنوفسکی پرفورمانس استاتوس، وسعت جراحی و دوز رادیوتراپی توسط Curren^۷ و همکارانش از آنالیز نتایج سه تریال انجام شده توسط RTOG اثبات شد. در مطالعه ما اختلاف OS و DFS برای دو گروه بیماران جوان (زیر ۴۰ سال) و مسن (بالای ۴۰ سال) با $p = 0/1$ قابل توجه نبود. اختلاف OS و DFS بر اساس گرید با $p = 0/01$ قابل توجه بود و نیز این اختلاف برای بیماران با پرفورمانس خوب ($70 \geq$) و پرفورمانس بد ($70 <$) بسیار قابل توجه بود ($p = 0/008$). چنانگ و همکارانش^۳ ارتباط بین وسعت رزکشن جراحی با

ارتباط معنی داری با بقاء داشتند. تعداد بیماران دچار عوارض و گرید عوارض در گروه PCV بالاتر بود. علاوه بر این گرایشی نسبت به عود کمتر و بقای طولانی تر با PCV وجود داشت که از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=0/1$). برتری رژیم PCV بر CCNU نیاز به مطالعات تکمیلی با حجم نمونه بیشتر و پی گیری طولانی تر دارد. محدودیت اصلی گزارش حاضر، تعداد نسبتاً کم نمونه بود.

وجود نداشت ($p=0/5$) که ممکن است ناشی از حجم نمونه نسبتاً کم ما باشد. از مجموع مطالب بالا می شود نتیجه گرفت که گرید، پرفورمانس و جنس در آستروسیتوماهای High grade از عوامل پروگنوستیک قوی به شمار می روند. سن و وسعت جراحی در مطالعات دیگر به عنوان عوامل پروگنوستیک ذکر شده لیکن در مطالعه ما ارتباط محکمی با بقاء نداشتند در حالی که جنس و پرفورمانس

References

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
2. Central Brain Tumor Registry of the United States. Statistical report: Primary Brain Tumors in the United States, 1997-2001. Hinsdale: Central Brain Tumor Registry of the United States: 2004.
3. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
4. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344: 114-23.
5. Levin VA, Wara WM, Davis RL, Vestnys P, Resser KJ, Yatsko K, et al. Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. *J Neurosurg* 1985; 63: 218-23.
6. Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven: 1998.
7. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 704-10.
8. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 239-44.
9. Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, et al. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2013-21.

Effects of monotherapy versus combination therapy on overall and disease-free survival in high-grade astrocytoma

Abstract

Amouzegar Hashemi F.*
Hashemi E.
Haddad P.
Kazemian A.

Department of Radiation
Oncology

Imam khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences

Background: The standard treatment for high-grade astrocytoma (grades 3 and 4) is surgery followed by radiotherapy (post-op RT). Adjuvant chemotherapy increases disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). There are several drugs used for this purpose, each of which have shown benefits and shortcomings. The superiority of combination therapies such as PCV (procarbazine, CCNU and vincristine) over single agents such as BCNU (carmustine) and CCNU (lumostin) has not been definitively established. Single agent CCNU could be a very convenient treatment, as it only involves oral prescription every six weeks. Thus, in this study, we compare CCNU alone with PCV to establish any potential superiority with regard to DFS and OS.

Methods: From 2003-2006, patients with high-grade astrocytoma who had undergone surgery and radiotherapy in the Cancer Institute of Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran, were randomized to CCNU alone or PCV. Chemotherapy was repeated every six weeks for six cycles. Six weeks after the end of sixth cycle, a CT scan was performed. New neurologic signs and symptoms or increases in the previous signs and symptoms and/or new masses in imaging and/or growth of the residual tumor (> 25%) and/or enhancement of any inactive mass from the previous imaging was considered a recurrence. DFS was considered to be the duration from the end of RT to the date of recurrence or last follow-up. OS was taken as the duration from the end of RT to date of death or last follow-up.

Results: After informed consent, of the 70 patients included in this study, 38 were treated with PCV and 32 were treated with CCNU. The mean age was 44 years, ranging from 16 to 78 years, and 51 of the patients were male. Nineteen patients had grade 3 anaplastic astrocytoma and 51 patients had grade 4 glioblastoma multiforme. There were no significant differences with regard to patient age, gender and pathology between the CCNU and PCV groups. DFS and OS were 26 and 27 months, respectively, in the CCNU group and 29 and 34 months, respectively, in the PCV group. By log-rank test, the difference between CCNU and PCV was not statistically significant with regard to the length of DFS and OS.

Conclusion: Although no significant differences were found, a trend toward better survival could be seen in patients treated with PCV. Further studies with more patients and longer follow-up are needed to definitively resolve this issue.

Keywords: Chemotherapy, high grade astrocytoma, CCNU, PCV.

* Corresponding author: Cancer
Institute, Imam Khomeini Hospital,
Keshavarz Blvd., Tehran. Iran.
Tel: +98-912-1452201
email: fahashemi@yahoo.com