

سلکوکسیب همراه با کمورادیوتراپی نئoadجوانت در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم مرحله II و III

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۵/۰۲ ۱۳۸۹/۰۶/۲۱ تاریخ پذیرش:

چکیده

زمینه و هدف: سرطان‌های کولورکتال سومین بدخیمی شایع در جهان و چهارمین سرطان شایع در ایران می‌باشند. کمورادیوتراپی نئoadجوانت برای سرطان پیشفرته لوکال رکتوم (Stage II & III) درمان ارجح می‌باشد. در این مطالعه سعی بر بررسی اثر یک مهارکننده انتخابی آنزیم سیکلولاکسیژناز II همراه با کمورادیوتراپی نئoadجوانت سرطان‌های پیشفرته موضعی رکتوم در میزان پاسخ پاتولوژیک و میزان حفظ اسفکتور و میزان عوارض حاد درمان شده است.

روش بررسی: ۳۶ بیمار از بین بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم در بخش رادیوتراپی- انکولوژی انتیتوکانسر تهران از تاریخ ۸/۷ تا ۸/۲۷ انتخاب شدند. این بیماران تحت سونوگرافی اندورکتال و CT scan شکم و لگن و قفسه‌سینه برای Staging قرار گرفته و درمان با کمورادیوتراپی نئoadجوانت (Xeloda با دوز ۸۲۵mg/m²/bd ۵۰-۵۰/۴GY/۲۵AF) همراه با Celecoxib (۱۰۰mg/qid) در تمام دوره کمورادیاسیون) و بیماران تحت رادیوتراپی (۵۰-۵۰/۴GY/۲۵AF) قرار گرفتند. عمل جراحی چهار تا هشت هفته پس از خاتمه کمورادیوتراپی انجام می‌شد. میزان پسرفت تومور گزارش کامل پاتولوژیک (pCR)، هشت بیمار از ۳۰ بیمار بود (۲۶/۷٪). میزان پسرفت تومور Tumor Regression Grade (TRG) TRG1 ۷/۶۰٪، TRG2 ۲۸/۶٪ و TRG3 ۱۰/٪ بود. **نتیجه‌گیری:** در مقایسه با مطالعات مشابه سلکوکسیب در ترکیب با کمورادیوتراپی نئoadجوانت می‌تواند به صورت مطمئن و بدون عارضه تجویز شده و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک و T&N down staging و میزان پسرفت تومور TRG را ارتقا دهد.

کلمات کلیدی: سرطان رکتوم، سلکوکسیب، میزان پسرفت تومور، کمورادیوتراپی نئoadجوانت.

در دیستال رکتوم که کاندید عمل جراحی ابدومینوپریتونال در اساس تصویربرداری قبل از عمل فاسیای مزورکتال را درگیر کرده است توصیه می‌شود.^۵ آنزیم سیکلولاکسیژناز-۲ (Cyclooxygenase-2) به عنوان آنزیم موثر در سنتز پروستاگلین‌های ناشی از ایجاد التهاب و رشد تومورهای سرطانی دارد و در ۴۰٪ آدنومهای کولون و ۹۰٪ آدنوکارسینومهای کولورکتال بروز می‌یابد^۶ و بیان بالای ژن COX-2 با رفتار تهاجمی‌تر تومور و پروگنووز بدتر و خصوصیت بدخیمی بیشتر تومور مرتبط می‌باشد.^۷ مهار این آنزیم ممکن است سبب بهبود نتایج درمانی و کاهش عوارض ناشی از رادیوتراپی شود. در این مطالعه سعی بر بررسی اثر یک مهارکننده انتخابی آنزیم سیکلولاکسیژناز-۲ همراه با کمورادیوتراپی نئoadجوانت سرطان‌های

مقدمه

مهرداد عقیلی^۱، محمد بابائی^{۱*}، فرید آزموده اردلان^۲، فرشید فرهان^۱، پیمان حداد^۱

مریم السادات گنجعلی خانی^۳

۱- گروه رادیوتراپی انکولوژی، انتیتوکانسر

۲- گروه پاتولوژی مرکزی، بیمارستان امام

خمینی

۳- گمنه تحقیقات دانشجویی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، انتیتوکانسر، گروه رادیوتراپی انکولوژی، تلفن: ۰۹۱۳۳۴۲۰۳۱۳، email: Babaei_mo@yahoo.com

مقدمه

سرطان‌های کولورکتال (Colorectal cancers) سومین بدخیمی شایع در جهان می‌باشند.^۱ بر اساس گزارش ثبت‌موارد سرطانی در سال ۸۵ سرطان‌های کولورکتال با ۷/۵٪ موارد ثبت شده سرطان در مقام چهارمین سرطان شایع در ایران می‌باشند.^۲ درمان استاندارد برای بیماران سرطان رکتوم با موارد پیشفرته لوکال (Stage II & III)، جراحی، کمورادیوتراپی قبل و یا بعد از عمل و سپس کموتراپی می‌باشد^۳ و کمورادیوتراپی نئoadجوانت بهدلیل آسان‌تر بودن رزکسیون، کاهش ریسک توکسیسیتی روده کوچک، بهتر بودن نتیجه عملکردی، بیشتر بودن تحمل بیمار و پاسخ پاتولوژیک بیشتر، درمان ارجح در بیماران می‌باشد.^۴ این درمان در بیماران با تومورهای T3 و T4، تومورهای T1 و T2 همراه با غده لنفاوی درگیر، تومورهای واقع

انجام می شد. میزان پسربفت تومور (TRG) Tumor Regression Grade (TRG) که بر اساس درجه فیروز ناشی از رادیاسیون و تغییرات پسرفتی تومور می باشد بررسی شد. دو سیستم Three-point و Five-point برای بررسی این معیار (TRG) وجود دارد (جدول ۲).^۸ TRG توسط یک پاتولوژیست آشنا به پاتولوژی دستگاه گوارش، گزارش شد. کلیه بیماران، یکماه، سهماه، ششماه و یکسال بعد از درمان جراحی تحت پیگیری به صورت معاینه بالینی، بررسی عوارض و اندازه گیری سطح CEA قرار گرفتند. کولونوسکوپی جهت بررسی عود لوکال یک سال بعد از جراحی انجام شد. داده ها در نرم افزار SPSS ویراست ۱۵ وارد و فراوانی ها، درصد ها، محاسبه شد.

یافته ها

تعداد ۳۶ بیمار وارد این مطالعه شدند و میانگین فاصله زمانی بین خاتمه کمورادیاسیون و جراحی ۶/۲ هفته بود. ۳۰ بیمار جراحی Total Mesorectal شدند. جراحی شامل برداشتن کامل مزو رکتوم، شدنده (TME) Excision بود. شش بیمار عمل نشدنده، که از آنها دو بیمار به علت متاستاز وسیع کبدی بعد از کمورادیاسیون اندیکاسیون جراحی نداشتند. یک بیمار به علت خونریزی شدید حین عمل جراحی نشده است. یک بیمار به دلیل وجود مشکلات قلبی و عروقی عمل جراحی نشد. دو بیمار رضایت به جراحی ندادند. مشخصات بیماران از نظر جنس، سن، محل تومور، مرحله بالینی، CEA قبل از عمل و نوع جراحی انجام شده در جدول ۱ بیان شده است.

بررسی عوارض جانبی حین درمان: از ۳۶ بیمار تنها دو بیمار به علت افت پلاکت در حد II Grade یک بیمار یک هفته و بیمار دیگر دو هفته داروی سلکوکسیب و Xeloda قطع شد ولی رادیوتراپی ادامه یافت. ۲۴ بیمار از ۳۶ بیمار (۶۶٪) پروکتیت پیدا کردند که فقط یک بیمار در II Grade و بقیه I Grade بودند. ۱۰ بیمار از ۳۶ (۲۷٪) بیمار اسهال پیدا کردند که همگی در حد I Grade بودند. دو بیمار از ۳۶ بیمار (۶٪) سیستیت پیدا کردند که همگی در حد I Grade بود. هیچ یک از بیماران واکنش پوستی نشان ندادند. یک بیمار (۳٪) گاستریت پیدا کرد که با درمان امپرازول بهبودی یافت و سلوکسیب قطع نشد. ارزیابی میزان پاسخ به درمان: میزان پسربفت تومور TRG بر اساس درجه فیروز ناشی از رادیاسیون و تغییرات پسرفتی تومور بر اساس دو سیستم Three-point و Five-point برای بررسی این معیار (TRG)

پیشرفتی موضعی رکتوم در میزان پاسخ پاتولوژیک و میزان حفظ اسفنکتر و میزان عوارض حاد درمان شده است.

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه مداخله ای (Interventional Study) و فاز II می باشد. ۳۶ بیمار از بین مبتلایان به آدنوکارسینوم رکتال (تا ۱۵ سانتیمتری از آنال ورج) که به بخش رادیوتراپی - انکولوژی انتستیتو کانسر از تاریخ ۸۷/۲ تا ۸۸/۷ که نیازمند کمورادیوتراپی نوادجوان تبودند انتخاب شدند. بیماران پس از دادن آکاهی به آنال و گرفتن رضایت از طریق پر کردن فرم رضایت نامه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم Stage II، III و T4N0-1 و T3N0+ (T2N+).^۹ سن بالای ۱۸ سال، performance Status ≥ ۲، عملکرد کبدی مطلوب که شامل بیلی رو بین ۳۰ میلی لیتر در دقیقه)، عملکرد مغز استخوان مطلوب (کلیرانس کراتینین برابر حداقل مقادیر نرمال، عملکرد کلیه مطلوب نوتروفیل ≤ ۱۵۰۰/mm^۳. شمارش پلاکت ≤ ۱۰۰۰۰/mm^۳) بود و معیارهای خروج از مطالعه شامل بیمارانی که سرطان کولون هم زمان داشتند، بیماران با سابقه رادیوتراپی قبلی لگن، بیماران مبتلا به متاستاز، بیماران با حساسیت شناخته شده به داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) و آسپیرین و بیماران حامله بودند. برای ارزیابی بالینی قبل از درمان کلیه بیماران تحت سونوگرافی اندورکتال (جهت تعیین CT scan (T&N stage شکم و لگن و قفسه سینه) (جهت تعیین M stage) قرار گرفته و درمان با کمورادیوتراپی نوادجوان (با داروی Bakhtar با دوز ۸۲۵mg/m^۳، دو بار در روز همراه با داروی Xeloda Celecoxib biochemistry, Co, IR) تمام دوره درمان کمورادیاسیون) شروع شد و بیماران رادیوتراپی با دوز ۵۰-۵۰/۴Gy/۲۵-۲۸F به صورت Box و یا سه فیلدی قرار گرفتند. بیماران هر هفته در حین کمورادیوتراپی از نظر تحمل به درمان از نظر شاخص های خونی (فرمول شمارش خون) عوارض گوارشی (شامل CTC 2.5 *)، اسهال، پروکتیت، سیستیت و درماتیت) بر اساس گریدینگ Common Toxicity Criteria 2.5, 2003 (CTC 2.5, 2003) بررسی می شدند. عمل جراحی چهار تا هشت هفته پس از خاتمه کمورادیوتراپی بعد از بررسی از نظر امکان و یا عدم امکان حفظ اسفنکتر (توسط جراح)

داشتند، دو بیمار CEA بالا داشتند که یکی از بیماران متاستاز کبدی و دیگری عود لوکال داشت.

جدول-۱: مشخصات و اطلاعات بیماران

۴۸±۱۴/۵	میانگین	سن (سال)
۲۲-۷۹	محدود	
۱۷	مونث	جنس
۱۹	ذکر	
۴/۱۱)	ثلث فوقانی	محل تومور
۱۵/۴۱)	ثلث میانی	
۹/۰۲۵)	ثلث تحتانی	
۴/۱۱)	ثلث میانی و تحتانی	
۴/۱۱)	ثلث میانی و فوقانی	
۱۹/۰۵۲/۸)	T3N0	مرحله بالینی
۱۴/۰۳۸/۹)	T3N1	
۱/۰/۲/۸)	T4N0	
۲/۰/۵/۶)	T4N1	
۷/۳۵±۰/۲۶	میانگین	قبل از CEA ¥
۱-۳۵	محدود	درمان ng/dl
۱۰/۰/۳۳)	APR *	نوع جراحی
۲۰/۰/۶۷)	LAR **	
۶	No surgery	

* APR= Abdomino Peritoneal Resection ** LAR= Low Anterior Resection
¥ CEA= Carcinoembryonic Antigen

وجود دارند که بیماران با هر دوی این سیستم‌ها سنجیده شدند. میزان پسرفت تومور در ۲۸ بیماری که از طریق جراحی محاسبه شدند بر اساس سیستم Three and Five points، در جدول ۲ نشان داده شده است. میزان (pCR) pathologic Complete Response (pCR)، هشت بیمار از ۳۰ بیمار بود (۲۶٪). همه بیمارانی که تحت جراحی حفظ اسفنکتر قرار گرفتند، کنترل مدفع داشتند. میزان T downstaging، ۱۳ بیمار از ۳۰ بیمار (۴۳٪) و میزان N downstaging، چهار بیمار از ۱۳ بیمار (۳۰٪) بود. سه بیمار از ۱۳ بیمار (۲۳٪) که در ابتدا تومور ثلث تحتانی رکتوم داشتند و قرار بود جراحی ابdomino-perineal (APR) قرار گیرند. پس از انجام کمورادیاسیون نئوادجوانت همراه با سلکوکسیب جراحی رزکسیون قدامی - تحتانی (LAR) انجام شد. پی‌گیری‌های بعد از درمان: ۲۰ بیمار تحت پی‌گیری یکساله و بیشتر قرار گرفتند (شش بیمار جراحی نشدند، دو بیمار فوت کردند، یک بیمار برای پی‌گیری مراجعه نکرد و هفت بیمار هنوز یکسال از درمانشان نمی‌گذرد). حداقل زمان پی‌گیری هفت ماه و حداکثر بیست و سه ماه بوده و میانگین پی‌گیری ۱۴/۴ ماه و میانه پی‌گیری ۱۶ ماه بود. از ۲۰ بیماری که یک سال از درمان جراحی آنها گذشته بود و جهت کولونوسکوپی مراجعه کردند ۱۹ بیمار کولون طبیعی داشتند (۹۵٪). همچنین از ۲۷ بیماری که آزمایش CEA

جدول-۲: میزان پسرفت تومور

فرابوئی (درصد)	Five-point TRG	توصیف	Three-point TRG	فرابوئی (درصد)
۸/۰/۲۸/۶)	۱	سلول تومورال وجود ندارد	۱	۱۷/۰/۶۰/۷)
۹/۰/۳۲/۱)	۲	دسته‌های کوچک از سلول‌های تومورال		
۸/۰/۲۸/۶)	۳	فیروز قابل توجه و بیشتر از سلول‌های تومورال	۲	۸/۰/۲۸/۶)
۳/۰/۱۰/۷)	۴	سلول‌های تومورال باقی مانده از فیروز بیشتر می‌باشند	۳	۲/۰/۱۰/۷)
.	۵	سلول‌های تومورال به صورت گسترده وجود دارند و فیروز وجود ندارد		

TRG= Tumor Regression Grade

جدول-۳: مقایسه Staging کلینیکال (قبل از جراحی) و Staging پاتولوژیک (بعد از جراحی)

مجموع	pT3N1M1	pT3N1	pT2N1	pT3N0	pT2N0	pT1N0	pT0N0	مجموع
۱۷	۰/۰/۰	۱/۰/۵/۹)	۰/۰/۰)	۹/۰/۵۲/۹)	۲/۰/۱۱/۸)	۴/۰/۵/۹)	۴/۰/۲۳/۵)	cT3N0
۱۲	۱/۰/۸/۳)	۶/۰/۵/۰)	۱/۰/۸/۳)	۰/۰/۰)	۰/۰/۰)	۰/۰/۰)	۴/۰/۳۳/۳)	cT3N1
۱	۰/۰/۰)	۱/۰/۱۰/۰)	۰/۰/۰)	۰/۰/۰)	۰/۰/۰)	۰/۰/۰)	۰/۰/۰)	cT4N1
۳۰	۱/۰/۳/۳)	۸/۰/۲۶/۷)	۱/۰/۳/۳)	۹/۰/۳۰)	۲/۰/۶/۷)	۱/۰/۳/۳)	۸/۰/۲۶/۷)	

CTN= Clinical Staging by Endosonography

بحث

تومورهای انسانی و حیوانی در مقایسه با بافت‌های نرمال بالاتر است.^{۱۲و۱۳} برخی از پروستاگلاندین‌ها (شامل PGE2) تحریک‌کننده رشد سلول‌های توموری کولون می‌باشد.^{۱۴و۱۵} سلکوکسیب یکی از انواع داروهای مهار کننده COX-2 می‌باشد. بیان بالای ژن COX-2 در تومورهای مختلف با پروگنوز ضعیف همراه می‌باشد. نتایج مطالعات بالینی متعدد ثابت کرده است که مهار انتخابی COX-2 پیشرفت سرطان را تغییر می‌دهد.^{۱۶} نقش پروستاگلاندین‌های مشتق از COX-2 در کارسینوژنر انسان با مطالعات گذشته‌نگر و اپیدمیولوژیک حمایت می‌شود و بیان می‌کند که استفاده منظم از NSAIDs بروز سرطان‌های انسانی را کاهش می‌دهد (به خصوص برای سرطان پستان، کولون و ریه).^{۱۷} بیان بالای ژن COX-2 در تعداد زیادی از سرطان‌های انسانی گزارش شده است و شامل حداقل ۸۰٪ سرطان‌های پستان، کولون، مری، ریه، پانکراس، سر و گردن، سرویکس و پروستات می‌باشد.^{۱۸و۱۹} در کل لازم به ذکر است که COX-2 در ۴۰٪ آدنوم‌های کولون و ۹۰٪ آدنوکارسینوم‌های کولورکتال بروز می‌یابند.^{۲۰} بیان بالای ژن COX-2 با رفتار تهاجمی تر تومور و پروگنوز بدتر و خصوصیت بدخیمی بیشتر تومور مرتبط می‌باشد.^۷ داروهای ضدالتهاب غیراستروییدی (NSAIDs) کارسینوژنر (تومورزاگی) کولورکتال را مهار می‌کنند و براساس چندین مطالعه اپیدمیولوژیک ریسک مرگ ناشی از کانسرهای کولورکتال را کاهش می‌دهند^{۲۰-۲۳} و عمل NSAIDs در کترل کانسرهای کولورکتال مرتبط با COX-2 می‌باشد.^{۲۴} در مطالعه Jakobson در سال ۲۰۰۷ بر روی بیماران با سرطان رکتوم انجام شد و این بیماران کمورادیوتراپی همراه با سلکوکسیب دریافت کردند، بهعلت ایجاد راش‌های ماکولوپاپولر (در ۴۹٪ بیماران) مطالعه قطع شد. در این مطالعه دوز داروی سلکوکسیب، bid 400 mg بود. در حالی که در مطالعه ما دوز سلکوکسیب، qid 100 mg بود که نسبت به مطالعه قبلی دوز کمتر و تعداد دفعات مصرف بیشتر بود. در مطالعه ما هیچ‌یک از بیماران دچار راش پوستی نشدند.^{۲۵} نشان داده شده است که مهار کننده‌های انتخابی COX-2 زمانی که در پیشگیری از سرطان کولون استفاده می‌شوند در مقایسه با پلاسیبو با خطر افزایش وقایع قلبی و عروقی همراهند، در این مطالعه هیچ عارضه قلبی-عروقی در بیماران مشاهده نشد که می‌تواند بهعلت دریافت کوتاه‌مدت (پنج تا شش هفته) سلکوکسیب باشد.^{۲۶-۲۸} یکی از اهداف این مطالعه ارزیابی میزان پسربت تومور بود. در مطالعه مشابهی که در سال ۲۰۰۵ که بر روی ۶۰ بیمار مبتلا

این مطالعه یک مطالعه فاز II برای ارزیابی کارایی اثر مصرف سلکوکسیب همراه با کمورادیوتراپی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان رکتوم Stage II & III می‌باشد. درمان استاندارد برای این بیماران جراحی، کمورادیوتراپی قبل و یا بعد از عمل و سپس کمورادیوتراپی می‌باشد.^۳ درصدی از بیماران با کانسر موارد پیشرفت‌هه لوكال (Stage II & III) پاسخ کلینیکی و پاتولوژیکی کامل به کمورادیاسیون نئوادجوانت می‌دهند. کمورادیوتراپی نئوادجوانت بهدلیل آسان‌تر بودن رزکسیون، کاهش ریسک توکسیسیتی برای روده کوچک، بهتر بودن نتیجه عملکردی، بیشتر بودن تحمل بیمار و پاسخ پاتولوژیک مناسب‌تر به درمان، بر کمورادیوتراپی ادجوانت ارجح می‌باشد.^۴ در مطالعه NSABP-R03 که در آلمان جهت مقایسه کمورادیوتراپی قبل و بعد از عمل در سرطان‌های پیشرفت‌هه رکتوم انجام شد، تاثیر بهتر کمورادیوتراپی نئوادجوانت بر روی میزان بقای بدون بیماری، کترول موضعی و حفظ اسفنکتر ثابت شده است.^۹ لذا امروزه کمورادیوتراپی نئوادجوانت برای بیماران با تومور T3 و T4، بیماران با تومور T2 همراه با خدله لغافی درگیر، بیماران با تومور واقع در دیستال رکتوم که کاندید عمل APR است و بیماران با توموری که بر اساس تصویربرداری قبل از عمل فاسیای مزوکتال را درگیر کرده است استاندارد شناخته می‌شود.^۵ درمان نئوادجوانت با Capcitabine درمان مناسبی برای سرطان رکتوم محسوب می‌شود و از فواید این دارو نسبت به درمان انفوژیونال داخل وریدی 5-FU تحمل بهتر دارد توسط بیمار و مصرف راحت‌تر (خوارکی نسبت به تزریقی) می‌باشد و مطالعات نشان داده‌اند که داروی Capcitabine می‌تواند جایگزین مناسبی برای درمان به صورت انفوژیون داخل وریدی 5-FU باشد.^{۱۰} سیکلوكسیزناز (COX) آنزیمی است که سنتز پروستاگلاندین‌ها را از COX-1 آسید آراشیدونیک کاتالیز می‌کند^{۱۱} و به دو صورت می‌باشد. در بافت‌ها وجود داشته و پاسخگوی سنتز پروستاگلاندین‌هایی است که در عملکرد فیزیولوژیک (به عنوان مثال حفظ مخاط کولون) دخالت دارد و COX-2 بیشتر در التهاب‌ها، تنظیم رشد سلولی، آپوپتوز و آنژیوژنر دخالت دارد.^{۱۲} گفته شده است که COX-2 نقش مهمی در کارسینوژنر ایغا می‌کند و نشان داده شده است که سطح PGE2 (محصول عمده سنتز پروستاگلاندین توسط COX-1 و COX-2) در

N downstaging و T downstaging داد. به خود اختصاص داد. ۳۰/۸٪ بود که مصرف سلکوکسیب با دوز کمتر و در مدت زمانی Staging کوتاه‌تر می‌تواند توجیه‌کننده این امر باشد. البته در مطالعه ما بعد از کمورادیوپرایپی بر اساس جراحی انجام شد که دقیق‌تر می‌باشد در ضمن میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در مطالعه ما ۲۶/۷٪ بود که در مطالعه ما میزان هیچ‌یک از بیماران دچار راش پوسی، عوارض قلبی-عروقی و سرگیجه و یا نوتروپینی نشدنند. با توجه به این توضیحات، درست است که در مطالعه ما میزان پاسخ مختصری کمتر بود ولی عوارض درمان نیز کمتر بوده و می‌توان این طور نتیجه‌گیری کرد که ممکن است مصرف سلکوکسیب با دوز ۴۰۰mg/d ولی مدت زمان طولانی‌تر (تا زمان جراحی) اثرات بهتری داشته باشد. در مقایسه با مطالعات مشابه این نتیجه حاصل شد که سلکوکسیب در ترکیب با کمورادیوپرایپی نئoadجوانات می‌تواند به صورت مطمئن و بدون عارضه تجویز شود و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک و T&N downstaging و III میزان پسرفت تومور (TRG) را ارتقا دهد. در آینده مطالعات فاز III لازم است تا به خوبی اثر سلکوکسیب در ترکیب با کمورادیوپرایپی نئoadجوانات نشان دهد. همچنین پیشنهاد می‌شود که مطالعه COX-2 expression بر روی نمونه پاتولوژی انجام شود تا راهنمای بهتری برای درمان باشد.

سپاسگزاری: از زحمات خانم توانا (بایگانی انسیتو کانسر) و دکتر نوری (درمانگاه جراحی) و شرکت باخترا بیوشیمی (که در تهیه دارو سلکوکسیب با ما همکاری نمودند) تشکر می‌نماییم.

References

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
- Hagh Azali M, Ramazani R. Cancer Registry Report of Iran, Centre of Disease Management. Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran, 2008. [Persian]
- O'Neil BH, Tepper JE. Current options for the management of rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2007;8(5):331-8.
- Onaitis MW, Noone RB, Fields R, Hurwitz H, Morse M, Jowell P, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):801-6.
- Guillem JG, Diaz-González JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26(3):368-73.
- Sheng H, Shao J, Washington MK, DuBois RN. Prostaglandin E2 increases growth and motility of colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* 2001;276(21):18075-81.
- Khuri FR, Wu H, Lee JJ, Kemp BL, Lotan R, Lippman SM, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7(4):861-7.
- Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* 2005;47(2):141-6.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
- Wong SJ, Sadasivan C, Erickson B, Ota D, Mulkerin D, Thomas J, Holen K, Meadows S. A phase II trial of preoperative capecitabine

- and concurrent radiation for locally advanced rectal cancer. *Proc ASCO* 2004;23:312.
11. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner BM, Khan KN, Masferrer J, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer* 2000;89(12):2637-45.
 12. Zimmermann KC, Sarbia M, Schrö K, Weber AA. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol Pharmacol* 1998;54(3):536-40.
 13. Rigas B, Goldman IS, Levine L. Altered eicosanoid levels in human colon cancer. *J Lab Clin Med* 1993;122(5):518-23.
 14. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashimoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55(17):3785-9.
 15. Qiao L, Kozoni V, Tsoulis CJ, Koutsos MI, Hanif R, Shiff SJ, et al. Selected eicosanoids increase the proliferation rate of human colon carcinoma cell lines and mouse colonocytes in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1995;1258(2):215-23.
 16. Choy H, Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: a rational advance? *J Natl Cancer Inst* 2003;95(19):1440-52.
 17. Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994;5(2):138-46.
 18. Niijima M, Yamaguchi T, Ishihara T, Hara T, Kato K, Kondo F, et al. Immunohistochemical analysis and in situ hybridization of cyclooxygenase-2 expression in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Cancer* 2002;94(5):1565-73.
 19. Hastürk S, Kemp B, Kalapurakal SK, Kurie JM, Hong WK, Lee JS. Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in bronchial epithelium and nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2002;94(4):1023-31.
 20. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107(4):1183-8.
 21. Dannenberg AJ, Subbaramaiah K. Targeting cyclooxygenase-2 in human neoplasia: rationale and promise. *Cancer Cell* 2003;4(6):431-6.
 22. Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer* 2001;1(1):11-21.
 23. Ricchi P, Pignata S, Iaffaioli RV, Daniele B. Cyclo-oxygenase inhibition in colorectal adenomas and cancer. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(4):281-7.
 24. Steele VE, Hawk ET, Viner JL, Lubet RA. Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer. *Mutat Res* 2003;523-524:137-44.
 25. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, Lindeberg J, Rafalsen SR, Bendtsen VO. A COX-2 inhibitor combined with chemoradiation of locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(3):251-5.
 26. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352(11):1092-102.
 27. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286(8):954-9.
 28. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071-80.
 29. Debucquoy A, Roels S, Goethals L, Libbrecht L, Van Cutsem E, Geboes K, et al. Double blind randomized phase II study with radiation+5-fluorouracil+-celecoxib for resectable rectal cancer. *Radiother Oncol* 2009;93(2):273-8.

Neoadjuvant chemoradiation with capcitabine and celecoxib in stage II and III rectal adenocarcinoma

Mehdi Aghili MD.¹
Mohammad Babaei MD.^{1*}
Farid Azmoebeh Ardalan MD.²
Farshid Farhan MD.¹
Peyman Hadad MD.¹
Maryam Ganjalikhani MD.³

1- Department of Radiotherapy
Oncology, Cancer Institute, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran
2- Department of Central Pathology,
Imam Khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran
3- Student Center of Medical
Research, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Received: July 24, 2010 Accepted: September 12, 2010

Background: Colorectal cancer is the third common cancer world wide and the forth in Iran. Neoadjuvant chemoradiotherapy is the standard treatment for locally advanced rectal cancer. In this study we evaluate the efficacy a cox-2 inhibitor on pathologic response, sphincter preservation and acute toxicity during neoadjuvant chemoradiation.

Methods: Thirty-six patients that have adenocarcinoma of rectum was enrolled (up to 15 cm of anal verge). The patients were undergone Endometrial Ultrasound (EUS), abdomino-pelvic and chest CT for staging. Then received neoadjuvant concurrent chemo radiation (xeloda 825 mg/m² bid in combination with celecoxib 100 mg qid and 50-50.4Gy/25-28f). Surgery was done 4-8 weeks after chemoradiation. During the chemoradiation the patients was observed for the probable complication one year. Tumor regression grade was reported.

Results: From 36 surgery patients, Total Mesorectal Excision (TME) was done in 30 patients. Pathologic complete response was seen in eight of 30 patients (26.7%). Tumor regression grade was calculated in three and five grade system: in three grade system 17 patients had grade 1 (60.7%), eight patients had grade 2 (28.6%) and three patients had grade 3 (10.7%). In five grade system of tumor regression eight patients had grade 1 (28.6%), nine patients had grade 2 (32.1%), eight patients grade 3 (28.6%), three patients had grade 4 (10.7%). T down staging was 43.3%. N downstaging was 30.8%. No patient had skin reaction or cardio-vascular complication.

Conclusion: Based on our study results, Celecoxib in combination with neoadjuvant chemoradiation is safe and is associated with low complications. This combination can promote pathologic complete response, TRG and T and N downstaging in Rectal adenocarcinoma.

Keywords: Rectal cancer, celecoxib, tumor regression grade, neoadjuvant chemoradiation.

* Corresponding author: Dept. of
Radiotherapy Oncology, Cancer Institute,
Imam Khomeini Hospital, Keshavarz
Blvd., Tehran, Iran
Tel: +98-913-3420313
email: babaei_mo@yahoo.com