

سلوکسیب همراه با کمورادیوتراپی نئوآدجوانت در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم مرحله II و III

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

چکیده

زمینه و هدف: سرطان‌های کولورکتال سومین بدخیمی شایع در جهان و چهارمین سرطان شایع در ایران می‌باشند. کمورادیوتراپی نئوآدجوانت برای سرطان پیشرفته لوکال رکتوم (Stage II & III) درمان ارجح می‌باشد. در این مطالعه سعی بر بررسی اثر یک مهارکننده انتخابی آنزیم سیکلوآکسیژناز II همراه با کمورادیوتراپی نئوآدجوانت سرطان‌های پیشرفته موضعی رکتوم در میزان پاسخ پاتولوژیک و میزان حفظ اسفنکتر و میزان عوارض حاد درمان شده است. **روش بررسی:** ۳۶ بیمار از بین بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم در بخش رادیوتراپی-انکولوژی انستیتو کانسر تهران از تاریخ ۸۷/۲ تا ۸۸/۷ انتخاب شدند. این بیماران تحت سونوگرافی اندورکتال و CT scan شکم و لگن و قفسه‌سینه برای Staging قرار گرفته و درمان با کمورادیوتراپی نئوآدجوانت (Xeloda با دوز ۸۲۵mg/m²/bd همراه با Celecoxib ۱۰۰mg/qid در تمام دوره کمورادیاسیون) و بیماران تحت رادیوتراپی (۲۸F-۲۵/۴GY/۵۰-۵۰) قرار گرفتند. عمل جراحی چهار تا هشت هفته پس از خاتمه کمورادیوتراپی انجام می‌شد. میزان پسرقت تومور گزارش شد. **یافته‌ها:** از ۳۶ بیمار ۳۰ بیمار تحت عمل جراحی Total Mesorectal Excision (TME) قرار گرفتند. میزان پاسخ کامل پاتولوژیک (pCR)، هشت بیمار از ۳۰ بیمار بود (۲۶٪). میزان پسرقت تومور Tumor Regression Grade (TRG) (TRG) ۶۰٪/۶۰٪، TRG1 ۲۸٪/۶، TRG2 ۲۸٪/۶ و TRG3 ۱۰٪/۷ بود. **نتیجه‌گیری:** در مقایسه با مطالعات مشابه سلوکسیب در ترکیب با کمورادیوتراپی نئوآدجوانت می‌تواند به‌صورت مطمئن و بدون عارضه تجویز شده و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک و T&N down staging و میزان پسرقت تومور TRG را ارتقا دهد.

کلمات کلیدی: سرطان رکتوم، سلوکسیب، میزان پسرقت تومور، کمورادیوتراپی نئوآدجوانت.

مهدی عقیلی^۱، محمد بابائی^{۱*}
فرید آزموه اردلان^۲، فرشید فرهان^۱
پیمان حداد^۱
مریم‌السادات گنجعلی‌خانی^۳

۱- گروه رادیوتراپی انکولوژی، انستیتو کانسر
۲- گروه پاتولوژی مرکزی، بیمارستان امام خمینی
۳- کمیته تحقیقات دانشجویی

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

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

مقدمه

در دیستال رکتوم که کاندید عمل جراحی ابدومینوپریتونال Abdomino-Peritoneal Resection (APR) هستند و تومورهایی که بر اساس تصویربرداری قبل از عمل فاسیای مزورکتال را درگیر کرده است توصیه می‌شود.^۱ آنزیم سیکلوآکسیژناز-۲ (Cyclooxygenase-2) به‌عنوان آنزیم موثر در سنتز پروستاگلندین‌ها نقش موثری در ایجاد التهاب و رشد تومورهای سرطانی دارد و در ۴۰٪ آدنوم‌های کولون و ۹۰٪ آدنوکارسینوماهای کولورکتال بروز می‌یابد^۲ و بیان بالای ژن COX-2 با رفتار تهاجمی‌تر تومور و پروگنوز بدتر و خصوصیت بدخیمی بیشتر تومور مرتبط می‌باشد.^۳ 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 سیکلوآکسیژناز-۲ همراه با کمورادیوتراپی نئوآدجوانت سرطان‌های

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 پیشرفته لوکال (Stage II & III)، جراحی، کمورادیوتراپی قبل و یا بعد از عمل و سپس کموتراپی می‌باشد^۳ و کمورادیوتراپی نئوآدجوانت 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 می‌شد. میزان پسرقت تومور (TRG) Tumor Regression Grade که بر اساس درجه فیبروز ناشی از رادیاسیون و تغییرات پسرقتی تومور می‌باشد 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 به‌صورت معاینه بالینی، بررسی عوارض و اندازه‌گیری سطح CEA قرار گرفتند. کولونوسکوپی جهت بررسی عود لوکال یک سال بعد از جراحی انجام شد. داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۵ وارد و فراوانی‌ها، درصدها، محاسبه شد.

یافته‌ها

تعداد ۳۶ بیمار وارد این مطالعه شدند و میانگین فاصله زمانی بین خاتمه کمورادیاسیون و جراحی ۶/۲ هفته بود. ۳۰ بیمار جراحی شدند. جراحی شامل برداشتن کامل مزو رکتوم، Total Mesorectal Excision (TME) بود. شش بیمار عمل نشدند، که از آن‌ها دو بیمار به‌علت متاستاز وسیع کبدی بعد از کمورادیاسیون اندیکاسیون جراحی نداشتند. یک بیمار به‌علت خونریزی شدید حین عمل جراحی نشده است. یک بیمار به‌دلیل 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 به‌علت افت پلاکت در حد Grade II یک بیمار یک هفته و بیمار دیگر دو هفته داروی سلوکسیب و Xeloda قطع شد ولی رادیوتراپی ادامه یافت. ۲۴ بیمار از ۳۶ بیمار (۶۶٪) پروکتیت پیدا کردند که فقط یک بیمار در Grade II و بقیه Grade I بودند. ۱۰ بیمار از ۳۶ بیمار (۲۷٪) اسهال پیدا کردند که همگی در حد Grade I بودند. دو بیمار از ۳۶ بیمار (۶٪) سیستیت پیدا کردند که همگی در حد Grade I 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 پسرقت تومور TRG بر اساس درجه فیبروز ناشی از رادیاسیون و تغییرات پسرقتی تومور بر اساس دو سیستم Three-point و Five-point برای بررسی این معیار (TRG)

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

روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه مداخله‌ای (Interventional Study) و فاز II می‌باشد. ۳۶ بیمار از بین مبتلایان به آدنوکارسینوم رکتال (تا ۱۵ سانتیمتری از آنال ورج) که به بخش رادیوتراپی - انکولوژی انستیتو کانسر از تاریخ ۸۷/۲ تا ۸۸/۷ که نیازمند کمورادیوتراپی نئوادیوانت بودند انتخاب شدند. بیماران پس از دادن آگاهی به آنان و گرفتن رضایت از طریق فرم رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم Stage II, III. (T4N0-1 و T3N0-1 و T2N+). سن بالای ۱۸ سال، performance Status ≥ 2 ، عملکرد کبدی مطلوب که شامل بیلی‌روبین $\geq 1.3 \text{ mg/dl}$ ، آلکالن فسفاتاز ≥ 4 برابر حداکثر مقادیر نرمال، AST ≥ 3 برابر حداکثر مقادیر نرمال، عملکرد کلیه مطلوب (کلیرانس کراتینین ≤ 30 میلی‌لیتر در دقیقه)، عملکرد مغز استخوان مطلوب: شمارش نوتروفیل $\leq 1500/\text{mm}^3$. شمارش پلاکت $\leq 1000/\text{mm}^3$ بود و معیارهای خروج از مطالعه شامل بیمارانی که سرطان کولون همزمان 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 T&N stage) و CT scan شکم و لگن و قفسه‌سینه (جهت تعیین M stage) قرار گرفته و درمان با کمورادیوتراپی نئوادیوانت (با داروی Xeloda با دوز 825 mg/m^2 ، دو بار در روز همراه با داروی (Bakhtar) Celecoxib biochemistry, Co, IR) 100 mg ، چهار بار در روز و در تمام دوره درمان کمورادیاسیون) شروع شد و بیماران رادیوتراپی با دوز $28\text{F}-25\text{Gy}/4\text{Gy}-50$ به‌صورت Box و یا سه فیلدی قرار گرفتند. بیماران هر هفته در حین کمورادیوتراپی از نظر تحمل به درمان از نظر شاخص‌های خونی (فرمول شمارش خون) عوارض گوارشی (شامل اسهال، پروکتیت، سیستیت و درماتیت) بر اساس گریدینگ * CTC 2.5 بررسی می‌شدند (Common Toxicity Criteria 2.5, 2003). 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

سن (سال)	میانگین	۴۸±۱۴/۵
محدوده		۲۲-۷۹
جنس	مونث	۱۷
	مذکر	۱۹
محل تومور	ثلث فوقانی	۴(۱۱٪)
	ثلث میانی	۱۵(۴۱٪)
	ثلث تحتانی	۹(۲۵٪)
	ثلث میانی و تحتانی	۴(۱۱٪)
	ثلث میانی و فوقانی	۴(۱۱٪)
مرحله بالینی	T3N0	۱۹(۵۲/۸٪)
	T3N1	۱۴(۳۸/۹٪)
	T4N0	۱(۲/۸٪)
	T4N1	۲(۵/۶٪)
CEA قبل از درمان ng/dl	میانگین	۷/۳۵±۰/۲۶
	محدوده	۱-۳۵
نوع جراحی	APR *	۱۰(۳۳٪)
	LAR **	۲۰(۶۷٪)
	No surgery	۶

* 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 pathologic Complete Response (pCR)، هشت بیمار از ۳۰ بیمار بود (۲۶/۷٪). همه بیمارانی که تحت جراحی حفظ اسفنکتر قرار گرفتند، کنترل مدفوع داشتند. میزان T downstaging، ۱۳ بیمار از ۳۰ بیمار (۴۳/۳٪) و میزان N downstaging، چهار بیمار از ۱۳ بیمار (۳۰/۸٪) بود. سه بیمار از ۱۳ بیمار (۲۳٪) که در ابتدا تومور ثلث تحتانی رکتوم داشتند و قرار بود جراحی ابدومینوپریتئال (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 بیست‌وسه 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

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

TRG= Tumor Regression Grade

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

مجموع	pT3N1M1	pT3N1	pT2N1	pT3N0	pT2N0	pT1N0	pT0N0	
۱۷	۰(۰٪)	۱(۵/۹٪)	۰(۰٪)	۹(۵۲/۹٪)	۲(۱۱/۸٪)	۴(۵/۹٪)	۴(۲۳/۵٪)	cT3N0
۱۲	۱(۸/۳٪)	۶(۵۰٪)	۱(۸/۳٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	۴(۳۳/۳٪)	cT3N1
۱	۰(۰٪)	۱(۱۰۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	cT4N1
۳۰	۱(۳/۳٪)	۸(۲۶/۷٪)	۱(۳/۳٪)	۹(۳۰٪)	۲(۶/۷٪)	۱(۳/۳٪)	۸(۲۶/۷٪)	مجموع

CTN= Clinical Staging by Endosonography

بحث

تومورهای انسانی و حیوانی در مقایسه با بافت‌های نرمال بالاتر است.^{۱۲،۱۳} برخی از پروستاگلاندین‌ها (شامل PGE2) تحریرکننده رشد سلول‌های توموری کولون می‌باشند.^{۱۴،۱۵} سلوکوکسیب یکی از انواع داروهای مهارکننده 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 کارسینوژنز انسان با مطالعات گذشته‌نگر و اپیدمیولوژیک حمایت می‌شود و بیان می‌کند که استفاده منظم از NSAIDs بروز سرطان‌های انسانی را کاهش می‌دهد (به‌خصوص 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.^{۱۸،۱۹} در کل لازم به ذکر است که COX-2 در ۴۰٪ آدنوم‌های کولون و ۹۰٪ آدنوکارسینوماهای کولورکتال بروز می‌یابند.^۶ بیان بالای ژن COX-2 با رفتار تهاجمی‌تر تومور و پروگنوز بدتر و خصوصیت بدخیمی بیشتر تومور مرتبط می‌باشد.^۷ داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) کارسینوژنز (تومورزایی) کولورکتال را مهار می‌کنند و براساس چندین مطالعه اپیدمیولوژیک ریسک مرگ ناشی از کانسره‌های کولورکتال را کاهش می‌دهند.^{۲۰-۲۳} و عمل NSAIDs در کنترل کانسره‌های کولورکتال مرتبط با COX-2 می‌باشد.^{۲۴} در مطالعه Jakobson در سال ۲۰۰۷ بر روی بیماران با سرطان رکتوم انجام شد و این بیماران کم‌ترادیتراپی همراه با سلوکوکسیب دریافت کردند، به‌علت ایجاد راش‌های ماکولوپاپولر (در ۴۹٪ بیماران) مطالعه قطع شد. در این مطالعه دوز داروی سلوکوکسیب، ۴۰۰ mg bid بود. در حالی که در مطالعه ما دوز سلوکوکسیب، ۱۰۰ mg qid 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 مهارکننده‌های انتخابی COX-2 زمانی که در پیشگیری از سرطان کولون استفاده می‌شوند در مقایسه با پلاسبو 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) سلوکوکسیب باشد.^{۲۶-۲۸} یکی از اهداف این مطالعه ارزیابی میزان پسرقت 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 سلوکوکسیب همراه با کم‌ترادیتراپی نئوآدجوانت در بیماران مبتلا به سرطان رکتوم Stage II & III می‌باشد. درمان استاندارد برای این بیماران جراحی، کم‌ترادیتراپی قبل و یا بعد از عمل و سپس کم‌ترادیتراپی می‌باشد.^۲ درصدی از بیماران با کانسره موارد پیشرفته لوکال (Stage II & III) پاسخ کلینیکی و پاتولوژیکی کامل به کم‌ترادیتراپی نئوآدجوانت می‌دهند. کم‌ترادیتراپی نئوآدجوانت 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 کم‌ترادیتراپی آدجوانت ارجح می‌باشد.^۴ در مطالعه NSABP-R03 که در آلمان جهت مقایسه کم‌ترادیتراپی قبل و بعد از عمل در سرطان‌های پیشرفته رکتوم انجام شد، تاثیر بهتر کم‌ترادیتراپی نئوآدجوانت بر روی میزان بقای بدون بیماری، کنترل موضعی و حفظ اسفنکتر ثابت شده است.^۹ لذا امروزه کم‌ترادیتراپی نئوآدجوانت برای بیماران با تومور T3 و T4، بیماران با تومور T1 و T2 همراه با غده لنفاوی 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 مزورکتال را درگیر کرده است استاندارد شناخته می‌شود.^۵ درمان نئوآدجوانت با Capcitabine درمان مناسبی برای سرطان رکتوم محسوب می‌شود و از فواید این دارو نسبت به درمان انفوزیونال داخل وریدی 5-FU تحمل بهتر دارو توسط بیمار و مصرف راحت‌تر (خوراکی نسبت به تزریقی) می‌باشد و مطالعات نشان داده‌اند که داروی Capcitabine می‌تواند جایگزین مناسبی برای درمان به‌صورت انفوزیون داخل وریدی 5-FU باشد.^{۱۰} سیکلواکسیژناز (COX) آنزیمی است که سنتز پروستاگلاندین‌ها را از اسید آراشیدونیک کاتالیز می‌کند^{۱۱} و به دو صورت می‌باشد. COX-1 در بافت‌ها وجود داشته و پاسخگوی سنتز پروستاگلاندین‌هایی است که در عملکرد فیزیولوژیک (به‌عنوان مثال حفظ مخاط کولون) دخالت دارد و COX-2 بیشتر در التهاب‌ها، تنظیم رشد سلولی، آپوپتوز و آنژیوژنز دخالت دارد.^{۱۲} گفته شده است که COX-2 نقش مهمی در کارسینوژنز ایفا می‌کند و نشان داده شده است که سطح PGE2 (محصول عمده سنتز پروستاگلاندین توسط COX-1 و COX-2) در

به خود اختصاص داد. N downstaging ۴۳/۳٪، T downstaging ۳۰/۸٪ بود که مصرف سلوکسیب با دوز کمتر و در مدت زمانی کوتاه‌تر می‌تواند توجیه‌کننده این امر باشد. البته در مطالعه ما Staging بعد از کمورادیوتراپی بر اساس جراحی انجام شد که دقیق‌تر می‌باشد در ضمن میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در مطالعه ما ۲۶/۷٪ بود که این نیز با توجه به مدت زمان کوتاه‌تر و دوز کمتر سلوکسیب قابل توجیه است. در ضمن هیچ‌یک از بیماران دچار راش پوستی، عوارض قلبی-عروقی و سرگیجه و یا نوتروپنی نشدند. با توجه به این توضیحات، درست است که در مطالعه ما میزان پاسخ مختصری کمتر بود ولی عوارض درمان نیز کمتر بوده و می‌توان این‌طور نتیجه‌گیری کرد که ممکن است مصرف سلوکسیب 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 سلوکسیب در ترکیب با کمورادیوتراپی نتوادیوانت می‌تواند به صورت مطمئن و بدون عارضه تجویز شود و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک و T&N downstaging و میزان پسرقت تومور (TRG) را ارتقا دهد. در آینده مطالعات فاز III لازم است تا به‌خوبی اثر سلوکسیب در ترکیب با کمورادیوتراپی نتوادیوانت نشان دهد. همچنین پیشنهاد می‌شود که مطالعه COX-2 expression بر روی نمونه پاتولوژی انجام شود تا راهنمای بهتری برای درمان باشد.

سپاسگزار: از زحمات خانم توانا (بایگانی انستیتو کانسر) و دکتر نوری (درمانگاه جراحی) و شرکت باختر بیوشیمی (که در تهیه دارو سلوکسیب با ما همکاری نمودند) تشکر می‌نمایم.

به سرطان رکتوم انجام شد، بیماران رادیوتراپی با دوز ۵۰Gy/۲۵f همراه با 5-FU آنفوزیونال دریافت کردند. از ۶۰ بیمار در تقسیم‌بندی پنج‌تایی، ۹ بیمار TRG-1 (۱۵٪)، یک بیمار TRG-2 (۱/۶٪)، ۱۷ بیمار TRG-3 (۲۸/۳٪)، ۲۰ بیمار TRG-4 (۳۳٪) و ۱۳ بیمار (۲۱/۶٪) TRG-5 داشتند. در تقسیم‌بندی سه‌تایی، ۱۰ بیمار TRG-1 (۱۶/۶٪)، ۱۹ بیمار TRG-2 (۳۱/۶٪) و ۳۱ بیمار TRG-3 (۵۱/۶٪) داشتند.^۸ در مطالعه ما نتایج میزان پسرقت تومور بسیار بهتر از مطالعه مشابه بود که دریافت سلوکسیب می‌تواند این امر را توجیه کند. در مطالعه Debucquoy در سال ۲۰۰۹ در بلژیک، بیماران تحت کمورادیوتراپی قبل از عمل (۴۵Gy/۲۵f) و سلوکسیب ۴۰۰mg دو بار در روز از زمان شروع درمان تا زمان جراحی) در مقابل پلاسبو قرار گرفتند. میزان پاسخ تومور به درمان بر اساس درجه‌بندی Dworak ارزیابی شد. ۶۱٪ در گروه سلوکسیب و ۳۵٪ در گروه پلاسبو پاسخ خوب (گرید ۳ = پسرقت خوب و گرید ۴ = پاسخ کامل پاتولوژیک) داشتند. میزان T&N Downstaging که با EUS یا MRI قبل از جراحی ارزیابی شده بود ۷۲٪ در گروه سلوکسیب در مقابل ۵۹٪ در گروه پلاسبو بود و میزان پاسخ کامل پاتولوژیک در گروه سلوکسیب ۳۹٪ و در گروه پلاسبو ۲۹٪ بود. در ضمن در این مطالعه در گروه دریافت‌کننده سلوکسیب یک بیمار دچار استوماتیت و فارنژیت و سه بیمار دچار راش پوستی و پنج بیمار دچار نوتروپنی و دو بیمار دچار سرگیجه شدند.^{۲۹} در مطالعه ما، میزان پاسخ تومور بر اساس درجه‌بندی TRG ارزیابی شد و گرید یک (عدم وجود سلول‌های تومورال و یا گروه‌های کوچک سلول‌های تومورال) ۶۰/۷٪ از موارد

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, Hohen 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, Schrör 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, Hashiramoto 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, Tsioulas GJ, 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. Nijima 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, Lindebjerg J, Rafaelsen 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 capecitabine and celecoxib in stage II and III rectal adenocarcinoma

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

Abstract

Mehdi Aghili MD.¹
Mohammad Babaei MD.^{1*}
Farid Azmoodeh 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

Background: Colorectal cancer is the third common cancer world wide and the fourth 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