مجله گوش، گلو، بینی و حنجره ایران
شماره سی و نهم
The Iranian Journal of Oto rhinolaryngology
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

بررسی ۷۹ بیمار مبتلا به کارسینومای نازوفارنکس از لحاظ نتیجه درمان و عوامل مؤثر در آن

Abstract

Purpose: This study was performed to evaluate patients with nasopharyngeal carcinoma regarding individual characteristics, stage of disease, and results of treatment. We also identified some pertinent factors for treatment outcome.

Method and Material: Between 1995 and 2000 the files of 79 referred patients to Omid and Ghaem Hospitals (Mashhad, Iran) were retrospectively studied. Chi-Square test was used to evaluate some presumed prognostic factors on the treatment results. Disease-free survival and probability of Locoregional and distant metastasis curves were calculated by Kaplan-Meier model. Log-Rank test was used to determine the significance of the difference between curves.

Results: We observed 55 men and 24 women (male to female ratio was 2.2:1) , the median age was 46 Years (range, 10 to 74 Years). Most patients (93.6%) had undifferentiated subtypes. Most patients were referred with lymphatic metastasis (87.39%) and stage IV of disease (78.5%) Eight cases were diagnosed with distant metastasis. By sudying the files of sixty nonmetastatic patients who were followed up after completing radiotherapy, the following results were obtained. The median follow up time was 32 months (range, 4 to 94 months). Loco regional recurrences and distant metastasis were observed in 7 (11.6%) and 10 cases (16.6%) respectively. Three Year's disease free survival was 61.3% Threre was a relatively significant relation between node stages (NO, N2 Vs N2,N3) and probability of distant metastasis (5.7% vs. 22% p=0.01) . We also found a significant relation between local radiation dose (>64Gy Vs=<64GY) and locoregional control rate. (100% vs 81% p=0.03). If patients with primary metastasis and patients without completing radiotherapy were accounted, the age older than 50 Years(p=0.03) and cranial nerve involvement would be associated with adverse prognosis.

Conclusion: N-Stage was the most important predictor of distant metastasis in our study. So it seems logical to plot an effective adjuvant chemotherapy regiment for patients with advanced node stages. Ages older than 50 Years and cranial nerve involvement were associated with adverse outcome.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma, Radiotherapy, Chemotherapy, Treatment results, Prognosis, Survival.

عنوان مقاله:
بررسی ۷۹ بیمار مبتلا به کارسینومای نازوفارنکس از لحاظ نتیجه درمان و عوامل مؤثر در آن

مؤلفین
۱. دکتر مهدی سیلانیان طوسی
استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
بیمارستانهای قائم و امید مشهد، بخش رادیوتراپی انکولوژی
۲. دکتر کاظم انوری
استادیار گروه رادیوتراپی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
بیمارستانهای امید مشهد، بخش رادیوتراپی انکولوژی
۳. دکتر حبیب‌الله اسماعیلی
استادیار، دکترای آمار حیاتی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
بیمارستان قائم، بخش پزشکی اجتماعی
۴. دکتر احمد شکیب غنی‌زاده
پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقدمه

بروز کارسینومای نازوفارنکس در مناطق مختلف دنیا متفاوت است. شیوع این بیماری در آمریکا حدود ۰/۵ در صدهزار می‌باشد.درحالی‌که در جنوب چین تا ۲۰ درصد هزار (۱۸٪کل سرطانها در این منطقه) گزارش می‌شود [۲ و ۱]. علت این اختلاف در بروز می‌تواند تأثیر عواملی نظیر تغذیه، ویروس اپشتین بار و عوامل ارثی به خصوص در مناطق آندمیک بیماری باشد. کارسینومای نازوفارنکس در مردان شایع‌تر از زنان می‌باشد و پیک سنی دهه ششم زندگی است [۳]. برطبق تقسیم‌بندی WHO، کارسینومای نازوفارنکس به سه تیپ مختلف تقسیم می‌شوند. تیپ یک ؛ اسکواموس سل کارسینومای کراتینیزه، تیپ ۲ ؛ اسکواموس سل کارسینومای غیرکراتینیزه و تیپ ۳ ؛ کارسینومای اندیفرانسیه که به‌علت انفیلتراسیون لنفوسیتی به آن لنفواپیتلیوما نیز اطلاق می‌شود.

درمان استاندارد این بیماری اشعه درمانی است [۳]. نقش جراحی بیشتر محدود به موارد برداشت غدد لنفاوی عود کرده بعد از اشعه درمانی می‌شود. با اشعه درمانی میزان بقاء ۵ساله بین ۳۵٪ تا ۶۰٪ گزارش شده است [۴].

مطالعات مختلف برای بررسی عوامل احتمالی مؤثر در میزان بقاء و خطر شکست درمان، انجام شده است. [۹،۵،۶،۷،۸]. هدف عمده از بررسی این عوامل، انتخاب روش درمانی مناسب‌تر با ارزیابی آنها در یک بیمار می‌باشد.

هدف عمده از این مطالعه بررسی میزان کنترل و الگوی شکست درمان و ارزیابی تعدادی از عوامل پیش آگهی احتمالی در بیماران مبتلا به کارسینومای نازوفارنکس بود. علاوه بر آن بیماران از لحاظ توزیع جنسی، سنی، زیر گروههای آسیب‌شناسی و مرحله بیماری در زمان مراجعه بررسی شدند.

بیماران و روش مطالعه

بررسی ما یک مطالعه گذشته‌نگر بر روی پرونده ۷۹ بیمار مبتلا به کارسینومای نازوفارنکس مراجعه کرده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستانهای قائم و امید مشهد طی یک دوره ۵ ساله (۱۳۷۹-۱۳۷۴) می‌باشد. در تمام بیماران ضایعه با انجام بیوپسی اثبات شده بود. بیماران در کلینیک مشترک گوش و حلق بینی و انکولوژی در بیمارستانهای مذکور تحت ارزیابی قبل از شروع درمان و پیگیری بعد از درمان قرار گرفته بودند.

با رجوع به پرونده‌ها، مرحله توموری (t-Stage)، مرحله غدد لنفاوی (N-Stage) و مرحله نهایی بیماری براساس سیستم AJCC (American joint committee on Cancer) منتشر شده در سال ۱۹۹۳ مشخص گردید.

اشعه درمانی با دستگاه کبالت ۶۰ انجام شده بود. برای ناحیه نازوفارنکس دوز بین ۶۰ GY تا ۷۰ GY (میانه ۶۴ GY) و برای ناحیه گردنی و فوق ترقوه‌ای دوطرف به‌عنوان پیشگیری از عود در غدد لنفوی، دوز ۵۰ GY تا ۵۴GY و دوز اضافی روی نواحی درگیر تا حدا کثر ۷۰ GY تجویز شده بود.

۸ بیمار با متاستاز دوردست شامل ۵ مورد استخوان ۲ مورد ریه و ۱ مورد کبد، مراجعه کرده بودند. از میان ۷۱ بیمار باقیمانده، در ۶۵ نفر اشعه درمانی به‌صورت کامل انجام شده بود. ۵ بیمار بعد از ختم درمان برای ارزیابی و کنترل بعد از درمان پیگیری نداشتند. لذا بررسیها روی عوامل احتمالی پیش‌آگهی به‌طور عمده روی ۶۰ بیمار باقیمانده (غیر متاستاتیک اولیه، با تکمیل رادیوتراپی و پیگیری شده) انجام گردید.

از میان ۶۰ بیمار مذکور، در ۲۱ مورد حداقل ۳ دوره شیمی درمانی کمکی با رژیمهای Cisplatin,5FU (۱۵ نفر) و Cisplatin, Methortexate, Bleomycin (۶ نفر) انجام شده بود.

شکست درمان برای افرادی ثبت شد که درطی پیگیری، دچار عود موضعی ناحیه‌ای و یا متاستاز شده باشند. مدت زمان تا وقوع عود موضعی ناحیه‌ای یا متاستاز دوردست، از زمان مراجعه ثبت گردید.

از آزمون Chi-Square برای ارزیابی برخی از عوامل احتمالی مؤثر در نتیجه درمان و مقایسه بین گروهها و جهت تحلیل میزان بقاء کلی و میزان بقاء آزاد از بیماری از مدل کاپلان مایر (Kaplan-Meier) استفاده

شد. تست Log-Rank برای بررسی اختلاف بین میزانهای بقاء استفاده گردید. نرم‌افزار آماری SPSS بود.

نتایج

بیماران شامل ۵۵ مرد و ۲۴ زن (نسبت ۲/۲ به ۱) با میانه سنی ۴۶ سال (بین ۱۰ تا ۷۴ سال) بودند. کارسینومای اندیفرانسیه، اسکواموس سل کارسینومای کراتینیزه و اسکواموس سل کارسینومای غیرکراتینیزه به‌ترتیب در ۷۴ نفر (۹۳/۶٪)، ۳ نفر (۳/۸٪) و ۲ نفر (۲/۵٪) مشاهده گردید.

مرحله توموری، مرحله غدد لنفاوی و مرحله کلی بیماری در جدول شماره یک ارائه شده است. از میان بیماران با مرحله T4، ۱۲ بیمار با تهاجم به جمجمه و ۱۵ مورد درگیری اعصاب جمجمه‌ای و تهاجم به جمجمه را باهم داشتند. شایع‌ترین عصب درگیر زوج ۶ (۱۲ از ۱۵ مورد) بود. علائم عمده بیماران شامل توده گردنی (۶۴٪)، درد (۴۹٪)، انسداد بینی (۳۴٪)، اپیستاکسی (۲۶٪) و علائم گوشی (۲۵٪) بود. ۶۰ بیمار بدون متاستاز دوردست اولیه، اشعه درمانی را تکمیل و پیگیری شده بودند. میانه مدت پیگیری در این گروه ۳۲ ماه (بین ۴ تا ۹۴ ماه) بود. در میان این ۶۰ بیمار، عارضه دیررس اشعه درمانی به‌صورت خشکی دهان در پرونده ۱۵ نفر (۲۵٪) ثبت شده بود. از این میان ۲ مورد خشکی دهان شدید (اختلال در بلع و صحبت) داشتند. در پرونده بیماران عارضه قابل توجه دیگر مربوط به اشعه درمانی مشاهده نگردید. عارضه دیررس مربوط به شیمی درمانی نیز یافت نشد.

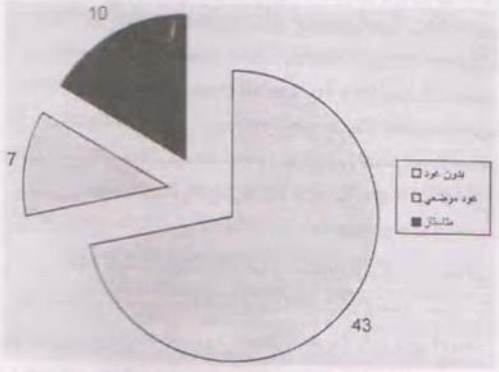
از میان ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک پیگیری شده بعد از تکمیل اشعه درمانی، در ۴۳ نفر (۷۱/۶٪) با میانه پیگیری ۳۶ ماه (بین ۴ تا ۹۴ ماه) شواهدی از عود پیدا نشد. در ۷ بیمار (۱۱/۶٪) شکست یا عود موضعی ناحیه‌ای با میانه مدت پیگیری تا عود ۴/۵ ماه (بین ۳ تا ۲۰ ماه) ظاهر گردید. در ۱۰ بیمار (۱۶/۶٪) متاستاز دوردست (شامل ۵ مورد متاستاز استخوان، ۴ مورد متاستاز ریه و یک مورد متاستاز کبد) پیدا شد. [نمودار شماره ۱]. میانه مدت پیگیری تا متاستاز ۱۱/۵ ماه (بین ۴ تا ۳۶ ماه) بود. بدین ترتیب تمام موارد عود قبل از ۳ سال رخ داده بودند. میانه مدت پیگیری بعد از عود ۸ ماه (بین صفر تا ۴۰ ماه) به‌دست آمد. در هیچ یک از بیماران با عود علاج قطعی به‌دست نیامد.

در ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک پیگیری شده بعد از تکمیل اشعه درمانی، میزان بقاء آزاد از بیماری ۱ ساله، ۲ ساله و ۳ ساله به‌ترتیب ۸۳٪، ۷۷/۱٪ و ۶۵/۹٪ به‌دست آمد [نمودار شماره ۲]. میزان بقاء کلی ۳ ساله و ۵ ساله در این بیماران به‌ترتیب ۸۲/۵٪ و ۵۶/۹٪ محاسبه گردید.

جدول شماره ۱ مشخصات بیماران از لحاظ مرحله بیماری در بدو مراجعه براساس سیستم AJCC (۱۹۹۳).

	تعداد	درصد
مرحله توموری:		
T1,T2	۳۰	۳۸
T3	۲۲	۲۷/۸
T4	۲۷	۳۴/۲
مرحله غدد لنفاوی:		
N0	۱۰	۱۲/۷
N1	۱۶	۲۰/۳
N2a	۱۶	۲۰/۳
N2b	۱۱	۱۳/۹
N2c	۱۱	۱۳/۹
N3	۱۵	۱۹
متاستاز:		
M0	۷۱	۸۹
M1	۸	۱۱
مرحله نهایی:		
Stage I, StageII	۲	۲/۵
Stage III	۱۵	۱۹
Stage IV	۶۲	۷۸/۵

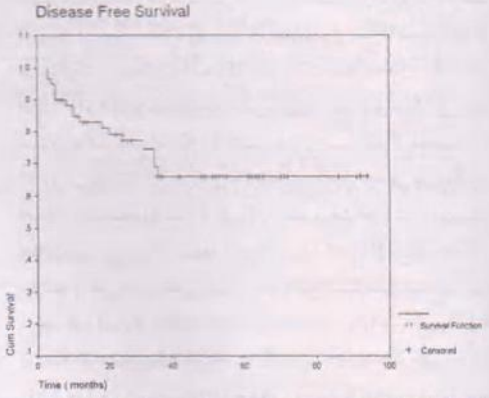
جدول شماره ۲ تأثیر برخی از عوام را در نتیجه درمان در این ۶۰ بیمار نشان می‌دهد. میزان شکست درمان در مردان ۲۲/۵٪ و در زنان ۴۰٪ به‌دست آمد که از نظر بالینی به‌طور نسبی قابل توجه است. برای بررسی تأثیر سن در نتیجه درمان بیماران به دو گروه کمتر یا مساوی ۵۰ سال و بیش از ۵۰ سال تقسیم شدند. گرچه اختلاف بین این دو گروه در ۶۰ بیمار مورد بررسی معنی‌دار نبود، اما اگر بیماران با متاستاز دوردست اولیه و بیمارانی که اشعه درمانی راناقص رها کرده بودند را در بررسی



نمودار شماره یک نتیجه درمان در ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک پیگیری شده بعد از تکمیل اشعه درمانی.

جدول شماره ۲ نتیجه درمان برحسب شاخصها در ۶۰ بیمار پیگیری شده بعد از تکمیل رادیوتراپی.

شاخصه (تعداد)	میزان عود موضعی ناحیه‌ای (درصد) تعداد	میزان متاستاز (درصد) تعداد	میزان شکست (درصد) تعداد	DFS ۳ ساله (درصد)
جنس				
مرد (۴۰)	۴(۱۰)	۵ (۱۲/۵)	۹ (۲۲/۵)	۶۷/۳
زن (۲۰)	۳(۱۵)	۵(۲۵)	۸(۴۰)	۵۲/۴
	P=۰/۵۷	P=۰/۲۲	P=۰/۱۵	P=۰/۵
سن				
≥۵۰ (۲۲)	۴(۱۸)	۳(۱۳)	۷(۳۱/۸)	۶۵/۵
≤۵۰(۳۸)	۳(۷)	۷(۱۸)	۱۰(۲۶/۳)	۶۹/۵
	p=۰/۲۳	P=۰/۸	P=۰/۶	p=۰/۶
مرحله تومورى:				
T1,T2(۲۶)	۳(۱۱/۵)	۴(۱۵/۳)	۷(۲۷)	۵۷
T3,T4(۳۴)	۴(۱۱/۷)	۶(۱۷/۶)	۱۰(۲۹)	۶۵
	p=۰/۹	p=۰/۸	p=۰/۸	p=۰/۷
مرحله غدد لنفاوی				
N0,N1(۱۹)	۲(۱۰/۵)	۱(۵/۷)	۳(۱۵/۷)	۸۲/۵
N2,N3 (۴۱)	۵(۱۲)	۹(۲۲)	۱۴(۳۴)	۵۰/۴
	p=۰/۸	p=۰/۰۷	p=۰/۱۴	p=۰/۱
دوز رادیوتراپی:				
≥۶۴GY(۲۲)		۵ (۲۲/۷)	۵(۲۲/۷)	۶۴
≤۶۴GY(۳۸)	۷(۱۹)	۵(۱۳)	۱۲(۳۱/۵)	۵۲
	p=۰/۰۵	p=۰/۳	p=۰/۴۶	p=۰/۵
شیمی درمانی:				
انجام شده (۳۱)	۲(۹/۵)	۵(۲۳/۸)	۷(۳۳)	۵۷
انجام نشده (۲۹)	۵(۱۲/۸)	۵(۱۲/۸)	۱۰(۲۵/۶)	۶۲
	p=۰/۷	p=۰/۲۷	p=۰/۵	p=۰/۶



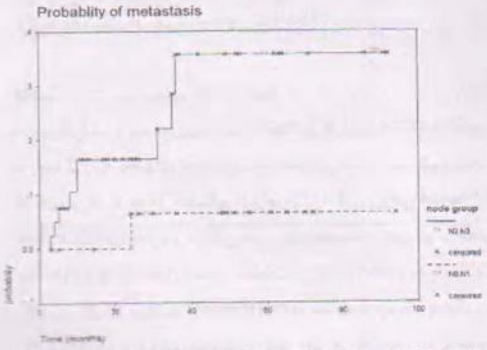
نمودار شماره دو میزان بقای آزاد از بیماری در ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک پیگیری شده بعد از تکمیل اشعه درمانی.

آماری وارد و آنها را جزو موارد با عاقبت بد محسوب نماییم، میزان شکست درمان در گروه جوان‌تر ۱۳ از ۴۰ نفر (۳۳٪) و در گروه مسن‌تر ۱۹ از ۳۴ نفر (۵۶٪) به‌دست می‌آید (p=۰/۰۴). در بررسی مشخص شد که تمامی بیمارانی که اشعه درمانی را ناقص رها کرده بودند، سن بالاتر از ۵۰ داشتند.

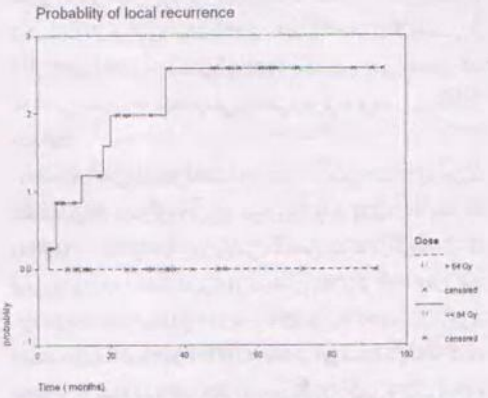
اختلاف معنی‌داری از لحاظ میزان عود موضعی، متاستاز و میزان شکست درمان در دو گروه مرحله تومورى، اولیه (T1,T2) و پیشرفته (T3,T4) به‌دست نیامد. اما در بررسی مشخص شد که در گروه با مرحله تومورى پیشرفته تعداد بیشترى دوز موضعی بالاتر از ۶۴GY دریافت کرده بودند (۴۷٪ در مقابل ۲۳٪ p=۰/۰۵). از میان ۱۵ بیمار با درگیرى اعصاب جمجمه‌اى، ۴ نفر (۲۶٪) با متاستاز دوردست مراجعه کرده بودند. از ۱۱ مورد باقیمانده، ۸ نفر اشعه درمانی را تکمیل و پیگیرى شده بودند. از میان ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک پیگیرى شده بعد از تکمیل اشعه درمانی، میزان شکست در بیماران با و بدون درگیرى عصبی به‌ترتیب ۵۰٪ (۴ از ۸ نفر) و ۲۵٪ (۱۳ از ۵۲ نفر) محاسبه شد (p=۰/۱۴). اگر بیماران با متاستاز دوردست اولیه و بیمارانی که اشعه درمانی را ناقص رها کرده بودند را در بررسی آماری وارد نماییم در این صورت میزان شکست در دو گروه با و بدون درگیرى عصبی به‌ترتیب ۷۳/۴٪ (۱۱ از ۱۵ نفر) و ۳۵/۶٪ (۲۱ از ۵۹ نفر) به‌دست می‌آید که از نظر آمارى معنی دار است (p=۰/۰۰۸).

بیماران از نظر مرحله غدد لنفاوی به دو گروه اولیه (N0,N1) و پیشرفته (N2,N3) تقسیم شدند. اختلاف نظر میان شکست کلی درمان، میزان متاستاز [نمودار شماره ۳]، و میزان بقای آزاد از بیماری ۳ ساله و دو گروه به‌صورت نسبی از نظر بالینی قابل توجه بود.

از نظر دوز اشعه درمانی ناحیه‌ای، بیماران به دو دسته تقسیم شدند. گروه اول دوز کمتر یا مساوی ۶۴GY و گروه دوم دوز بالاتر از ۶۴GY



نمودار شماره سه احتمال بروز متاستاز در دو گروه مرحله لنفاوی در ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک پیگیری شده بعد از تکمیل اشعه درمانی.



نمودار شماره چهار احتمال بروز عود موضعی ناحیه‌ای در دو گروه برحسب دوز درمان، در ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک پیگیری شده بعد از تکمیل اشعه درمانی.

دریافت کرده بودند. با رجوع به جدول ۲ مشخص می‌شود که دو گروه از نظر میزان کنترل موضعی ناحیه‌ای اختلاف معنی‌داری به نفع گروه دریافت‌کننده دوز بالاتر، دارند [نمودار شماره ۴] اما اختلاف معنی‌داری از لحاظ میزان متاستاز یا میزان بقای آزاد از بیماری ۳ ساله پیدا نشد، گرچه در نتیجه نهایی درمان بین دو گروه شیمی درمانی کمکی شده و گروه اشعه درمانی تنها اختلاف معنی‌داری پیدا نشد، اما درصورتی که از لحاظ مرحله غدد لنفاوی بیماران را به دو گروه اولیه‌تر (N0,N1,N2a,N2b) و پیشرفته‌تر (N2c,N3) تقسیم کنیم، مشاهده می‌شود که در گروه اول ۲۹٪ (۱۲ از ۴۱ نفر) و در گروه دوم ۴۷٪ (۹ از ۱۹ نفر) شیمی درمانی کمکی دریافت کرده‌اند. لذا مرحله غدد لنفاوی روی تصمیم برای انجام شیمی درمانی کمکی مؤثر بوده است. مدت متوسط زمان تا بروز عود در گروه شیمی درمانی شده ۱۷/۵ ماه، در مقابل ۹/۵ ماه برای گروه شیمی درمانی نشده به‌دست آمد ($p=۰/۲$).

بحث

در این گزارش با بررسی روی بیماران مبتلا به کارسینومای نازوفارنکس مراجعه کرده به بخشهای انکولوژی بیمارستانهای قائم و امید مشهد نتیجه درمان و برخی از عوامل احتمالی مؤثر در پیش آگهی بررسی شده است. از نظر نسبت مرد به زن و میانگین سنی و مرحله بیماری در بدو مراجعه، یافته‌های ما تقریباً مطابق با سایر مطالعات می‌باشد [۲،۳،۹]. نسبت بالای کارسینومای اندیفرانسیه (WHOtype3) در مطالعه ما نزدیک به الگوی کشورهای با شیوع آندمیک بیماری نظیر چین می‌باشد [۱۰]. باتوجه به تباط نزدیک ویروس EBV با موارد مشاهده شده در نواحی آندمیک و همچنین ارتباط نزدیک‌تر کارسینومای اندیفرانسیه با تیترهای سرمی بالاتر EBV نسبت به سایر زیرگروههای آسیب‌شناسی [۱۱] این احتمال وجود دارد که بسیاری از موارد ابتلا در بیماران ما نیز با این ویروس ارتباط داشته باشند.

از نظر میزان بقاء آزاد از بیماری و بقاء کلی و همچنین میزان عود موضعی ناحیه‌ای و متاستاز قابل مقایسه با مطالعات قبلی می‌باشد. مطابق با سایر نتایج در بررسی ما نیز شایع‌ترین محل متاستاز دوردست استخوان و تمام موارد عود قبل از ۳ سال تظاهر کرده بودند [۲،۳،۴،۵،۷].

برخلاف جنس که ندرتاً به‌عنوان یک عامل پیش آگهی مهم تلقی می‌شود در بسیاری از بررسی‌ها ارتباط معنی‌داری بین سن بالاتر و پیش آگهی بدتر مشاهده شده است [۶،۸،۹]. در بررسی ما نیز در صورت احتساب بیماران متاستاتیک اولیه و بیماران با عدم تکمیل درمان ارتباط معنی‌داری بین سن بالاتر از ۵۰ سال و پیش آگهی بدتر مشاهده می‌شود. باتوجه به این‌که تمامی کسانی که رادیوتراپی را ناقص رها کرده بودند سن بالاتر از ۵۰ داشتند، حداقل در بیماران ما عدم تحمل درمان در تعدادی از افراد مسن می‌تواند در این یافته دخیل باشد. گرچه در برخی مطالعات ارتباط معنی‌داری بین مرحله توموری (T-stage) و پیش آگهی به خصوص ارتباط با میزان عود موضعی مشاهده شده [۵،۶،۷]، در مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین مرحله توموری و میزان عود کلی و همچنین عود موضعی پیدا نشد (جدول شماره ۲). علت آن در بیماران ما حداقل قسمتی می‌تواند به‌علت استفاده بیشتر از دوزهای بالاتر اشعه درمانی در مراحل پیشرفته‌تر توموری باشد (رجوع به نتایج). در ضمن کارسینومای اندیفرانسیه (۹۳/۶٪ از موارد ما) حساسیت بیشتری به اشعه درمانی، به خصوص در مقایسه با اسکواموس، سل کارسینومای کراتینیزه (تیپ یک WHO) دارد. لذا می‌توان این استنباط را کرد که مرحله توموری در موارد اسکواموس سل کارسینومای کراتینیزه اهمیت بیشتری در میزان کنترل موضعی داشته باشد. در ایالات متحده حدود ۲۰٪ از کل افراد [۱۰] و ۷۵٪ از سفیدپوستان آمریکایی‌الاصل غیراسپانیایی زبان مبتلا به کارسینومای نازوفارنکس، دارای تیپ یک از تقسیم‌بندی WHO می‌باشند [۱۲] در بررسی ما ارتباط نسبتاً قابل توجهی بین درگیری اعصاب جمجمه‌ای و پیش آگهی کلی بیماری مشاهده شد. در بیشتر مطالعات نیز این ارتباط مشاهده شده است [۶،۹،۱۳،۵]. مطابق با بیشتر بررسیهای قبلی در بررسی ما نیز ارتباط بالینی نسبتاً قابل توجهی بین مرحله غدد لنفاوی (N-Stage) و میزان متاستاز پاراتشیمال پیدا شد [۵،۶،۷،۹]. همچنین قبلاً ارتباط نزدیک میزان دوز اشعه درمانی و میزان کنترل موضعی در کارسینومای نازوفارنکس نیز به اثبات رسیده است [۷،۱۴].

باتوجه به این‌که یک عامل عمده شکست درمان در کارسینومای نازوفارنکس متاستاز دوردست می‌باشد مطالعات گذشته‌نگر و آینده‌نگر متعددی در مورد نقش شیمی درمانی در این بیماری با نتایج ناهمگون انجام شده است [۲،۳،۱۰]. نتایج برخی از مطالعات از انجام شیمی درمانی کمکی بعد از اشعه درمانی (Adjuvant) یا قبل از آن (Induction)، به خصوص برای مراحل پیشرفته حمایت می‌کنند. نقش مثبت انجام شیمی درمانی همزمان با اشعه درمانی و شیمی درمانی کمکی بعد از آن برای مراحل پیشرفته بیماری در برخی مطالعات نشان داده شده است [۱۸،۱۵] در بررسی ما هرچند مدت زمان متوسط تا بروز عود (۱۷/۵ در مقابل ۹/۶ ماه) در گروه شیمی درمانی شده برتری نسبی داشت، ارتباط معنی‌داری بین میزان بقاء آزاد از بیماری کلی با انجام شیمی درمانی کمکی پیدا نشد (جدول شماره ۲). این نتیجه حداقل قسمتی به‌علت انتخاب بیماران با خطر عود بالاتر برای شیمی درمانی می‌باشد. به هرحال بررسی دقیق تأثیر یک رژیم شیمی درمانی کمکی نیازمند مطالعه آینده‌نگر و راندوم شده و حجم مناسب نمونه است. این مطالعه نشان می‌دهد که میزان کنترل موضعی تومور با دوز مناسب اشعه درمانی به خصوص برای کارسینومای اندیفرانسیه نازوفارنکس حتی در مراحل پیشرفته توموری بالا می‌باشد (۸۸/۴٪). لذا نقش شیمی درمانی همزمان با اشعه درمانی که با هدف عمده افزایش میزان کنترل موضعی انجام می‌شود، حداقل درمورد کارسینومای اندیفرانسیه نازوفارنکس جای سؤال دارد. در این بررسی از سیستم مرحله‌بندی AJCC منتشر شده در سال ۱۹۹۳ استفاده شده است. علت این است که اطلاعات مربوط درج شده در پرونده‌های سالهای مورد مطالعه، براساس این سیستم بوده است. این سیستم مرحله‌بندی در سال ۱۹۹۷ بازنگری شده است [۱۰].

بررسی دقیق‌تر نتایج درمان و عوامل مؤثر در آن در مبتلایان به کارسینومای نازوفارنکس در کشور ما نیازمند حجم بالاتر نمونه مورد بررسی و همکاری چندمرکزی در سرتاسر کشور می‌باشد.

خلاصه

هدف: بررسی بیماران مبتلا به کارسینومای نازوفارنکس از لحاظ خصوصیات فردی، مرحله بیماری، نتیجه درمان و ارزیابی برخی از عوامل احتمالی مؤثر در نتیجه درمان.

روش بررسی: پرونده ۷۹ بیمار مراجعه کرده بین سالهای ۱۳۷۴ تا انتهای ۱۳۷۹ در بیمارستانهای قائم و امید مشهد به‌صورت گذشته‌نگر مطالعه شد. برای بررسی تأثیر برخی از عوامل احتمالی مؤثر در نتیجه درمان از آزمون Chi-Square استفاده شد. از مدل کاپلان مایر (Kaplan-Meier) جهت تحلیل میزان بقاء آزاد از بیماری، میزان احتمال بروز متاستاز و عود موضعی و از تست Long-Rank برای آزمون اختلاف بین میزانها استفاده گردید.

نتایج: بیماران شامل ۵۵ مرد و ۲۴ زن با میانه سنی ۴۶ سال بودند. در ۷۴ نفر (۹۳/۶٪) کارسینومای اندیفرانسیه مشاهده شد اکثر بیماران با متاستاز لنفاوی (۸۷/۳٪) و Stage IV (۷۸/۵٪) مراجعه داشتند. ۸ بیمار (۱۰٪) با متاستاز دوردست مراجعه کرده بودند. با مطالعه پرونده‌های ۶۰ بیمار غیرمتاستاتیک بعد از تکمیل درمان و پیگیری شده با میانه مدت ۳۲ ماه این نتایج به‌دست آمد: متاستاز دوردست و عود موضعی ناحیه‌ای در به‌ترتیب ۱۰ نفر (۱۶/۶٪) و ۷ نفر (۱۱/۶٪) مشاهده شد. میزان بقاء آزاد از بیماری ۳ ساله ۶۵/۹٪ به‌دست آمد. دوز ناحیه‌ای اشعه درمانی در میزان کنترل موضعی مؤثر بود (p=۰/۰۳) مرحله غدد لنفاوی تأثیر نسبتاً قابل توجهی در احتمال بروز متاستاز دوردست داشت (p=۰/۰۷)، در صورت احتساب بیماران با متاستاز دوردست در بدو مراجعه و بیماران با عدم تکمیل رادیوتراپی به‌عنوان بیماران با عاقبت نهائی بد، سن بالاتر از ۵۰ سال (p=۰/۰۴) و درگیری اعصاب جمجمه‌ای (p=۰/۰۰۸) همراه با پیش آگهی بدتر بودند.

نتیجه‌گیری: دوز رادیوتراپی در میزان کنترل موضعی اهمیت دارد. مرحله غدد لنفاوی مهمترین عامل پیش‌بینی‌کننده متاستاز دوردست می‌باشد. لذا تدوین یک رژیم شیمی درمانی مؤثر برای مراحل پیشرفته غدد لنفاوی لازم می‌باشد. سن بالاتر از ۵۰ سال ودرگیری اعصاب جمجمه‌ای نیز همراه با عاقبت بدتر در مجموع بیماران بودند.

واژه‌های کلیدی: کارسینومای نازوفارنکس، اشعه درمانی، شیمی درمانی، پیش‌آگهی، میزان بقاء.

References

1. Bruce m. Weing, A multidisciplinary Approach, In: Louis BH, Roy BS, Waun KH. Head and Neck Cancer. Lippincott Raven. 1999 P. 253-349.
2. Carlos A. Perez : Nasopharyx. In: Perez CA, Brady LW, Editors Principle and Practice of Radiation Oncology, 3th ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998 P. 897-941.
3. Stimson P. Schantz, Louis B. Harrison, Arlene A. Tumors of nasal cavity and para nasal sinuses, nasopharynx, oral cavity, oropharynx, In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology, 6 ed. Philadelphia; Lippincott Raven; 2001 p. 797-850.
4. Wang DC, Cai WM, Hu YH, et al: Long term survival of 1035 cases of nasopharyngeal carcinoma. Cancer, 1988 61: 2338-2341.
5. Geara FB, Sanguineti G, Tucker SL, Garden AS, Ang KK, Morrison WH, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of distant metastasis and survival. Radiother Oncol. 1997 Apr; 43(1): 53-61.
6. Gaspar C, Zapater E, Climent M.A, Ferrandis E, Chust, M.L, Vendrell J.B, et al. Experience in the treatment of 98 patients (pts) with nasopharyngeal carcinoma (NPC): Long term follow-up and analysis of prognostic factors. Annals of Oncology, Vol 11, Suppl. 4 October 2000, page 93.
7. Liu MT, Hsieh CY, Chang TH, Lin JP, Huang CC, Wang AY. Prognostic Factors Affecting the Outcome of Nasopharyngeal Carcinoma. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2003, 33: 501-508[Abstract].
8. Farias TP, Dias FL, Lima RA, Kligerman J, de Sa GM, Barbosa MM, Goncalves FB Jr. Prognostic factors and outcome for nasopharyngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003 Jul; 129(7): 794-9. [Abstract]
9. Kalogera-Fountzila A. Prognostic factors significance of the revised TNM staging 1997 in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). Proc Am Soc Clin Oncol 22: page 510, 2003 (abstr 2054). Available from: http: //www. asco. org/ac.
10. Adam S Garden: The Nasopharynx. In: Cox JD, Ang K. Kian, Radiation Oncology Rationale, Technique, Results, 8 ed. Mosby Inc; 2002 p. 178-193.
11. Neel HB, Pearson GR, Taylor WF. Antiboides to Epstein-Barr virus in patients with nasopharyngeal carcinoma and in comparison groups. Ann Otol. Rhinol, 1984 93:477.
12. Marks JE, Phillips JL, Menck, HR. The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer 1998; 83(3): 582-8. Available from : http: www. facs. org/cancer /ncdb/specpop. html.
13. Sham JST, Cheung YK, Choy D, et al. Cranial nerve involvement and base o skull in nasopharyngeal carcinoma. Cancer. 1991. 68: 422-426.
14. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al. Pattern of failure in nasopharyngeal carcinoma. I. Failure at the primary site. Int J Radiat. Oncol Biol Phys, 1985 11: 1455-1459.
15. Cooper JS, Heather L, Torrey M, Hochster H. Improved outcome secondary to concurent chemoraditherapy for advanced carcinoma of nasopharynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000, Vol, No. 4pp. 861-866.