

شیمی درمانی در سرطان‌های پیشرفته موضعی سر و گردن

محمد حسن لاری زاده

خلاصه

شیمی‌درمانی به عنوان بخشی از برنامه‌های ترکیبی در بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته موضعی سر و گردن به منظور حفظ ارگان و بهبود بقا به کار می‌رود. پروتکل‌های ترکیبی به سه شکل مورد استفاده قرار می‌گیرند: الف) شیمی‌درمانی القایی یا Neoadjuvant قبل از جراحی یا پرتودرمانی، ب) شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان و ج) درمان متوالی شامل شیمی‌درمانی القایی و سپس شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان. هدف این مقاله، بررسی نقش این سه روش در درمان سرطان‌های پیشرفته موضعی سر و گردن بود. به این منظور، بررسی گسترده‌ای در PubMed انجام شد و ۵ کلید واژه سر و گردن، کارسینوم، شیمی‌درمانی Neoadjuvant، شیمی‌درمانی القایی و شیمی‌درمانی ترکیبی به کار گرفته شد. محدوده بررسی شامل کارآزمایی‌های بالینی و متآنالیزها بود. نتیجه بررسی حاکی از آن بود که شیمی‌درمانی القایی با وجود بهبود حفظ ارگان، تأثیری در بقا ندارد. شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان در مقایسه با پرتودرمانی، هم باعث افزایش بقا و هم باعث افزایش میزان حفظ ارگان می‌شود. مطالعات فاز III، که به مقایسه دو روش شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان با درمان‌های متوالی می‌پردازد، مشخص خواهد نمود که کدام یک از این دو روش ارجحیت دارد. تا تکمیل این کارآزمایی‌ها، درمان‌های متوالی مبتنی بر تاکسان می‌تواند جایگزین قابل قبولی برای شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان در بیماران مبتلا به سرطان‌های پیشرفته موضعی باشد. واژه‌های کلیدی: شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، سرطان‌های سر و گردن

۱- استادیار پرتودرمانی و آنکولوژی، مرکز تحقیقات ارائه خدمات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

*آدرس پست الکترونیک: larizad_mh@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۵/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۸/۸ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۱/۸/۲۰

مقدمه

حساس کننده به پرتودرمانی، باعث افزایش تأثیر پرتودرمانی گردد. همچنین درمان متوالی می تواند مزایای هردو روش فوق را در بر داشته باشد (۱۲).

با گذشت بیش از سه دهه از مطالعات شیمی درمانی در سرطان های سر و گردن، هنوز بهترین روش درمانی و همچنین، بهترین رژیم شیمی درمانی شناخته نشده است. در این مقاله سعی شد تا مطالعات انجام شده در این خصوص و مزایا و نارسایی های این سه شیوه درمان مورد بررسی قرار گیرد.

۱- کارآزمایی های تصادفی پیرامون شیمی درمانی القایی

اولین نسل از مطالعات مربوط به نقش شیمی درمانی در سر و گردن به دهه ۱۹۷۰ بر می گردد. در آن زمان، رژیم سیس پلاتین (Cisplatin یا Platinol یا P) با دز 100 mg/m^2 در روز اول و انفوزیون پیوسته ۵-فلورواوراسیل (F یا 5-FU) با دز 1000 mg/m^2 به مدت ۵ روز به عنوان معمول ترین و اولین رژیم استاندارد در سرطان های سر و گردن مطرح شد (۱۶-۱۴).

شیمی درمانی القایی قبل از درمان منطقه ای - موضعی (جراحی یا پرتودرمانی) به دو منظور ممکن است انجام شود: افزایش میزان بقا و یا افزایش میزان حفظ ارگان (۲۱-۱۷).

الف) مطالعات مرتبط با افزایش بقا

در جدول ۱ نتایج هشت مورد از کارآزمایی هایی که با هدف بررسی تأثیر شیمی درمانی القایی در میزان بقا انجام گرفته، آورده شده است (۲۷-۲۲، ۷، ۶). همان گونه که ملاحظه می شود، بهبود میزان بقا به دنبال شیمی درمانی القایی فقط در سه مطالعه به اثبات رسیده و در ۶ مطالعه دیگر شیمی درمانی القایی تأثیر معنی داری در افزایش بقا نداشته است.

در یک مطالعه فاز III که توسط Paccagnella و همکاران انجام شد، بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته سر و گردن به دو گروه تقسیم شدند. گروهی تنها درمان منطقه ای موضعی

سرطان های سر و گردن ۳-۵ درصد تمام سرطان ها را شامل می شود و بیش از ۶۰ درصد از بیماران مبتلا به آن در مراحل پیشرفته مراجعه می کنند (۱). سرطان های پیشرفته موضعی - منطقه ای سر و گردن، ضایعاتی را شامل می شود که در آن، مرحله بیماری T3 و T4 باشد و یا گره های لنفی گردن درگیری داشته باشد. به صورت سنتی، سرطان های پیشرفته موضعی - منطقه ای (Locoregionally advanced) با جراحی و پرتودرمانی بعد از آن و در موارد غیر قابل جراحی، با پرتودرمانی تنها تحت درمان قرار گرفته اند. اما با وجود پیشرفت های حاصل در درمان موضعی این سرطان ها، پیش آگهی بیماران در موارد پیشرفته موضعی بسیار ضعیف بوده است. حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد این بیماران در طول ۲ سال دچار عود موضعی می شوند و در ۲۰ تا ۳۰ درصد آن ها متاستاز اتفاق می افتد (۴-۲).

با توجه به این موضوع، در دهه های اخیر اضافه کردن شیمی درمانی به درمان های موضعی جهت افزایش میزان بقا، کاهش عود دوردست (۷-۵) و افزایش میزان حفظ ارگان درگیر (۹، ۸، ۴) مورد توجه قرار گرفته است. در این راستا، مطالعات گسترده ای در خصوص نقش شیمی درمانی در سرطان های سر و گردن به انجام رسیده است که عمده این مطالعات بر روی بیماران مبتلا به سرطان حنجره، هیپوفارینکس، اوروفارینکس و حفره دهان بوده است (۱۲-۱۰).

شیمی درمانی به سه روش در درمان سرطان های پیشرفته موضعی سر و گردن مورد استفاده قرار می گیرد: به عنوان درمان القایی یا پیش تکمیلی (Induction or neoadjuvant)، همراه با پرتودرمانی به صورت پرتودرمانی و شیمی درمانی همزمان (Concomitant) و به صورت درمان متوالی (Sequential) که شامل شیمی درمانی القایی و سپس شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان می باشد (۱۳).

از لحاظ تئوری، شیمی درمانی القایی می تواند باعث حذف متاستازهای نهفته دوردست و در نتیجه، بهبود نتایج درمان شود و شیمی درمانی همزمان می تواند به عنوان

دریافت کردند و گروه دیگر قبل از درمان موضعی با شیمی‌درمانی نیز درمان شدند. نتایج حاکی از آن بود که در بیماران که از ابتدا قابل جراحی بودند، شیمی‌درمانی القایی میزان متاستاز را کاهش داد ولی تأثیری در میزان بقاء

نداشت؛ اما در بیماران غیر قابل جراحی، شیمی‌درمانی علاوه بر کاهش متاستاز، میزان بقاء را نیز افزایش داد (بقای ۵ ساله ۲۱ درصد در مقابل ۸ درصد) (۷).

جدول ۱. کارآزمایی‌های تصادفی در خصوص تأثیر شیمی‌درمانی القایی در میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته سر و گردن

نویسنده اول	سال انتشار	تعداد بیماران	رژیم شیمی‌درمانی	بقاء
Stell و همکاران (۲۲)	۱۹۸۳	۸۶	MTX+F یا Urea+MP+CTX	بی تأثیر
Toohill و همکاران (۲۳)	۱۹۸۷	۶۰	PF	بی تأثیر
Martin و همکاران (۲۴)	۱۹۹۰	۷۵	PF	بی تأثیر
Richard و همکاران (۲۵)	۱۹۹۱	۲۲۲	VB	بهبود
Jaulerry و همکاران (۲۶)	۱۹۹۲	۱۰۰	PVB	بی تأثیر
Paccagnella و همکاران (۷)	۱۹۹۴	۲۳۷	PF	بهبود
Athanasidis و همکاران (۲۷)	۱۹۹۷	۷۱	PF	بی تأثیر
Domenge و همکاران (۶)	۲۰۰۰	۲۴۰	PF	بهبود

MTX: Methotrexate; P: Cisplatin (Platinol); F: Fluorouracil (5-fu); M: Mercaptopurin; CTX: Cytoxan;

V: Vincristine; B: Bleomycin

اولین بار موسسه Veterans نقش شیمی‌درمانی القایی در حفظ حنجره را مورد بررسی قرار داد. در این کارآزمایی بالینی، شیمی‌درمانی القایی با سیس پلاتین و 5-FU (PF) و پرتودرمانی بعد از آن با جراحی و پرتودرمانی تکمیلی در سرطان‌های پیشرفته حنجره مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج حاکی از آن بود که در گروهی که تحت درمان غیرجراحی قرار گرفتند، حنجره در ۶۴ درصد از موارد حفظ شد؛ همچنین، میزان بقای ۲ ساله در دو گروه تفاوتی نداشت (۶۸ درصد) (۴).

دومین مطالعه فاز III به وسیله سازمان اروپایی پژوهش و درمان سرطان (European organization for research and treatment of cancer یا EORTC) انجام شد. در این بررسی، شیمی‌درمانی القایی شامل سیس پلاتین و 5-FU (PF) و پرتودرمانی با جراحی تنها در سرطان‌های قابل جراحی سینوس پیریفورم مقایسه شد. در نهایت، در گروه

در مطالعه دیگری که در فرانسه توسط Domenge و همکاران انجام شد، شیمی‌درمانی با رژیم PF (سیس پلاتین و ۵-فلوروراسیل) و به دنبال آن، درمان موضعی (جراحی و پرتودرمانی یا پرتودرمانی تنها) با درمان موضعی بدون شیمی‌درمانی مقایسه شد. در این مطالعه، گروهی که شیمی‌درمانی دریافت کرده بودند، از میزان بقای بالاتری برخوردار شدند (میزان بقای ۵ ساله ۳/۳ درصد در مقابل ۵/۱ درصد با $P = ۰/۰۳$) (۶).

ب) مطالعات مرتبط با حفظ ارگان

دو مطالعه عمده در خصوص نقش شیمی‌درمانی القایی در حفظ ارگان درگیر صورت گرفته است که اولی مربوط به سرطان‌های پیشرفته موضعی حنجره و دومی مربوط به سرطان‌های هیپوفارینکس می‌باشد.

و نه درمان استاندارد در سرطان‌های پیشرفته (به خصوص در جهت حفظ ارگان) مورد توجه قرار گیرد (۲۸).

جهت بهبود هرچه بیشتر نتایج درمان، مطالعات نسل دوم شکل گرفت. در این مطالعات شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان و درمان‌های متوالی مورد توجه قرار داشت (۴۱-۲۹). در جدول ۲، خلاصه هفت کارآزمایی بالینی که در آن‌ها نتایج پرتودرمانی با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی همزمان مورد مقایسه قرار گرفته، آورده شده است (۴۶-۴۲، ۲۹، ۵). همان‌طور که ملاحظه می‌شود، میزان کنترل موضعی و بقاء در تمام این مطالعات در گروه پرتودرمانی و شیمی‌درمانی همزمان بیشتر از پرتودرمانی تنها می‌باشد.

غیرجراحی حفظ حنجره در ۴۲ درصد بیماران امکان‌پذیر شد و با وجود آن که میزان عود دور دست در گروه شیمی‌درمانی کمتر بود اما میزان بقاء در دو گروه تفاوتی نداشت (۸).

۲- کارآزمایی‌های تصادفی پیرامون پرتودرمانی و شیمی‌درمانی همزمان

با وجود نتایج مثبت شیمی‌درمانی القایی در حفظ ارگان به نظر می‌رسید که باز هم امکان افزایش کنترل موضعی- منطقه‌ای تومور و بهبود نتایج درمان وجود داشته باشد. خطر عود موضعی پس از شیمی‌درمانی القایی در بیماران قابل جراحی همچنان زیاد بود (۱). این امر باعث شد تا شیمی‌درمانی القایی با رژیم PF تنها به‌عنوان درمان جایگزین

جدول ۲. کارآزمایی‌های تصادفی در خصوص مقایسه پرتودرمانی تنها و شیمی‌درمانی همزمان با پرتودرمانی در سرطان‌های سر و گردن

نویسنده اول	سال انتشار	تعداد بیمار	رژیم شیمی‌درمانی	کنترل موضعی (مقدار P)	بقاء (مقدار P)
Merlano و همکاران (۴۲)	۱۹۹۶	۱۵۷	PF	۶۴ در مقابل ۳۲ درصد (۰/۰۳)	۲۴ در مقابل ۱۰ درصد (۰/۰۱)
Wendt و همکاران (۴۳)	۱۹۹۸	۲۷۰	PF	۳۶ در مقابل ۱۷ درصد (۰/۰۰۴)	۴۸ در مقابل ۲۴ درصد (۰/۰۰۳)
Brizel و همکاران (۲۹)	۱۹۹۸	۱۱۶	PF	۷۰ در مقابل ۴۴ درصد (۰/۰۱)	۵۵ در مقابل ۳۷ درصد (۰/۰۷)
Calais و همکاران (۴۴)	۱۹۹۹	۲۲۶	CF	۶۶ در مقابل ۴۲ درصد (۰/۰۳)	۵۱ در مقابل ۳۱ درصد (۰/۰۲)
Adelstein و همکاران (۴۵)	۲۰۰۰	۲۹۵	PF	—	۳۷ در مقابل ۲۰ درصد (۰/۰۱)
Denis و همکاران (۵)	۲۰۰۴	۲۲۶	CF	۲۲ در مقابل ۱۶ درصد (۰/۰۵)	۴۸ در مقابل ۲۵ درصد (۰/۰۰۲)
Forastiere و همکاران (۴۶)	۲۰۰۶	۵۴۷	PF	—	—

P: Cisplatin (Platinol); F: Fluorouracil (5-fu); C: Carboplatin

میزان بقای بدون بیماری و میزان کنترل موضعی- منطقه‌ای بیشتر بود؛ اما عوارض نیز در این گروه بیشتر از گروه پرتودرمانی تنها بود (۴۴).

در مطالعه فاز III دیگری که به نام مطالعه گروه پرتودرمانی-انکولوژی ۱۱-۹۱ (Radiation therapy oncology group 91-11) معروف شد، میزان حفظ حنجره مورد توجه قرار گرفت. در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند.

در یک مطالعه فاز III، که توسط یک گروه فرانسوی انجام شد، بیماران پیشرفته اوروفارینکس به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه تنها پرتودرمانی و گروه دیگر، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی همزمان دریافت کردند. رژیم شیمی‌درمانی شامل کاربوپلاتین (70 mg/m^2) و 5-fu (600 mg/m^2) به مدت ۴ روز و در سه سیکل در طول پرتودرمانی بود. در گروه شیمی‌درمانی، میزان بقای کلی،

مطالعات فاز II زیادی در این خصوص انجام گرفته است (۴۷-۵۲). در یکی از این مطالعات در دانشگاه Michigan، بیماران سرطان حنجره یک دوره سیس پلاتین و 5-FU دریافت کردند. افرادی که به این درمان پاسخ ندادند، بلافاصله جراحی شدند و بیمارانی که به درمان پاسخ دادند، تحت درمان با پرتودرمانی و شیمی درمانی همزمان با سیس پلاتین قرار گرفتند. نتایج درمان بسیار مطلوب بود؛ به طوری که بعد از ۲ سال، ۶۲ درصد بیماران بقای بدون بیماری با حنجره سالم داشتند (۴۹).

در مطالعه دیگری که در دانشگاه Yale انجام شد، بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته سر و گردن پس از شیمی درمانی القایی با رژیم محتوی سیس پلاتین تحت پرتودرمانی و شیمی درمانی همزمان قرار گرفتند. پاسخ کامل در ۶۷ درصد موارد دیده شد و میزان بقای بدون پیشرفت بیماری ۵ ساله ۶۰ درصد محاسبه گردید (۵۳).

در یک بررسی دیگر بر روی سرطان‌های پیشرفته حنجره، درمان متوالی با میزان بقای ۴۷ درصد، میزان بقای بدون پیشرفت بیماری ۷۸ درصد و کنترل موضعی - منطقه‌ای ۷۸ درصد پس از ۵ سال همراه بود (۵۰).

۴- کارآزمایی‌های تصادفی پیرامون رژیم‌های حاوی تاکسان

سومین نسل از درمان‌های حاوی شیمی درمانی مربوط به مطالعاتی است که تاکسان‌ها را به رژیم شیمی درمانی القایی اضافه کردند تا تأثیر آن را افزایش دهند. هدف اولیه از انجام این مطالعات این بود که رژیم القایی قوی‌تری را با تأثیری مشابه شیمی درمانی همزمان و با عوارضی کمتر از عوارض درمان همزمان به کار ببرند (۶۶-۵۴). در جدول ۳ خلاصه‌ای از ده مطالعه انجام شده در این زمینه آمده است (۶۶-۶۴، ۵۹-۵۷، ۵۵، ۱۲).

گروه اول شیمی درمانی با سیس پلاتین و 5-fu و سپس پرتودرمانی، گروه دوم پرتودرمانی و شیمی درمانی همزمان و گروه دیگر تنها پرتودرمانی دریافت کردند.

پی‌گیری ۵ ساله نشان داد که میزان بقای بدون Pharyngectomy در گروه شیمی درمانی القایی و شیمی درمانی همزمان با هم مساوی و از گروه پرتودرمانی تنها بیشتر بود ($P = 0/01$). میزان حفظ حنجره نیز در گروه شیمی درمانی همزمان از شیمی درمانی القایی ($P = 0/002$) و پرتودرمانی تنها ($P = 0/001$) بیشتر گزارش شد. گرچه بقای کلی در گروه شیمی درمانی القایی از دو گروه دیگر بیشتر بود ولی این یافته از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (۴۶).

در یک بررسی دیگر که روی ۴۶ بیمار مبتلا به سرطان سینوس پیریفرم انجام شد، مشخص گردید که کاربرد شیمی درمانی همزمان با پرتودرمانی تأثیر قابل توجهی روی کنترل موضعی و حفظ حنجره خواهد داشت. در این مطالعه، پس از گذشت ۲ سال، در بیش از ۵۰ درصد از بیماران حنجره حفظ شده بود (۳۵).

شیمی درمانی و پرتودرمانی همزمان در مقایسه با شیمی درمانی القایی از عوارض بیشتری برخوردار است. عوارض مزمن شدیدی که با این رژیم گزارش شده است شامل تنگی مری و حنجره، اختلال در عملکرد عضلات و فیبروز می‌باشد (۱).

۳- کارآزمایی‌های تصادفی پیرامون درمان متوالی

درمان متوالی عبارت از شیمی درمانی القایی و به دنبال آن، پرتودرمانی و شیمی درمانی همزمان می‌باشد. بعد از این درمان، جراحی نیز ممکن است لازم شود. از لحاظ تئوری، این روش مزایای هر دو روش درمانی را می‌تواند شامل شود؛ یعنی بخش القایی درمان باعث افزایش میزان پاسخ به درمان موضعی، افزایش حفظ ارگان و ایجاد امکان ارزیابی اولیه میزان پاسخ به درمان خواهد شد. بخش شیمی درمانی همزمان، بهبود کنترل موضعی، افزایش میزان بقا و کنترل متاستاز دوردست را در پی خواهد داشت (۱).

جدول ۳. مطالعات مربوط به تأثیر تاکسان‌ها در رژیم شیمی‌درمانی القایی در سرطان‌های سر و گردن

نویسنده اول	سال	تعداد	پروتکل	میزان پاسخ (%)	بقای ۲ ساله (%)
Posner و همکاران (۵۷)	۲۰۰۱	۴۳	TPF→RT	۹۳	۷۹
Colevas و همکاران (۵۵)	۲۰۰۲	۳۴	TPF→RT	۹۴	۶۸
Watanabe و همکاران (۶۶)	۲۰۰۳	۴۸	TPF→RT	۸۸	۴۱
Tsukuda و همکاران (۶۵)	۲۰۰۴	۱۸	TPF→RT	۹۴	-
Schrijvers و همکاران (۶۴)	۲۰۰۴	۳۴	TPF→RT	۷۱	۹۳
Cmelak و همکاران (۱۲)	۲۰۰۷	۱۱۱	PC→PC+RT	-	۷۶
Vermorken و همکاران (۵۹)	۲۰۰۷	۳۵۸	TPF→RT	۷۲	۴۳
Posner و همکاران (۶۰)	۲۰۰۷	۵۰۱	PF→RT+C	۷۲	۶۷
Pointreau و همکاران (۶۱)	۲۰۰۹	۲۱۳	TPF→RT	۸۰	۷۳
لاری زاده و دامغانی (۶۲)	۲۰۱۰	۷۶	TPF→RT	۸۵/۵	۷۲

TPF: Docetaxel + Cisplatin + 5-Fu; RT: Radiotherapy; PC: Paclitaxol + Carboplatin; C: Carboplatin

در مطالعه دیگری از Posner و همکاران، که به عنوان TAX 324 معروف شد، همین دو رژیم به عنوان درمان القایی به کار رفتند؛ اما برخلاف مطالعه قبلی، در این مطالعه همزمان با پرتودرمانی شیمی‌درمانی هم به کار گرفته شد. در این مطالعه نیز میزان بقاء در گروه تاکسوتر بهتر بود. نوتروپنی در گروه تاکسوتر و ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی در گروه دیگر بیشتر اتفاق افتاد (۶۰).

در یک مطالعه فاز II، شیمی‌درمانی القایی با پاکلی تاکسل و کاربوپلاتین و به دنبال آن، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی همزمان با پاکلی تاکسل در درمان سرطان‌های سر و گردن به کار رفت. میزان حفظ حنجره پس از ۲ سال در بیماران مبتلا به سرطان اوروفارینکس مطلوب (۸۴ درصد) و در بیماران مبتلا به سرطان حنجره نامطلوب (۷۴ درصد) گزارش شد (۱۲).

محققان انستیتوی سرطان Dana Farber چهار مطالعه فاز II را به منظور ارزیابی رژیم القایی حاوی پاکلی تاکسل، سیس‌پلاتین و 5-fu انجام دادند (۵۷-۵۴). در این مطالعات، میزان پاسخ کامل ۴۲ تا ۶۱ درصد، میزان پاسخ کلی ۹۳ تا ۱۰۰ درصد و میزان بقای سه ساله ۶۲ تا ۷۸ درصد گزارش شد.

در یک مطالعه با پروتکل درمان متوالی که توسط Hitt و همکاران انجام شد، رژیم القایی حاوی پاکلی تاکسل و سیس‌پلاتین با رژیم سیس‌پلاتین و 5-FU مقایسه گردید. در پایان درمان، میزان پاسخ کلی در این دو گروه به ترتیب ۹۸ و ۸۸ درصد گزارش شد. در بیمارانی که جراحی نشدند، میزان بقاء در گروه حاوی تاکسان بیشتر بود (۵۸).

Vermorken و همکاران در یک مطالعه فاز III، رژیم القایی PF با رژیم تاکسوتر، سیس‌پلاتین و 5-fu (TPF) مقایسه شد. میزان بقاء در گروه حاوی تاکسوتر بیشتر بود (۵۹).

۵- نتایج متاآنالیزها

متاآنالیز MACH-NC نشان داد که شیمی‌درمانی القایی قبل از جراحی یا پرتودرمانی تأثیر مثبتی روی نتایج درمان منطقه‌ای - موضعی ندارد. اما آنالیز زیر گروه‌ها مشخص نمود که رژیم شیمی‌درمانی القایی حاوی سیس پلاتین و 5-FU با ۵ درصد افزایش در میزان بقای ۵ ساله همراه می‌باشد ولی در خصوص رژیم‌های حاوی کربوپلاتین این افزایش بقاء مشاهده نشد. همچنین این متاآنالیز نشان داد که اضافه کردن شیمی‌درمانی به پرتودرمانی در تمامی مراحل بیماری باعث ۸ درصد بهبودی در بقای ۵ ساله خواهد شد. این آنالیز که بر اساس ۸۴ کارآزمایی تصادفی انجام شد، نشان داد که این بهبودی در بقاء در تمامی محل‌های سر و گردن (اوروفارینکس، حنجره، هیپوفارینکس و حفره دهان) اتفاق می‌افتد و علت اصلی افزایش بقاء، کاهش عود موضعی ناشی از شیمی‌درمانی می‌باشد (۶۷).

در متاآنالیز دیگری که بر اساس ۴۲ کارآزمایی تصادفی انجام شد، اضافه کردن شیمی‌درمانی به درمان با افزایش عوارض و همچنین افزایش میزان پاسخ و کنترل موضعی همراه بود. میزان بهبود بقاء به طور کلی بسیار جزیبی و در حد ۴ درصد بود (۵۰ در مقابل ۵۴ درصد)؛ اما در مطالعاتی که شیمی‌درمانی همزمان به کار برده بودند، این بهبود بقاء بهتر بود (۵۰ در مقابل ۵۸ درصد). درمان همزمان، میزان مرگ را ۲۲ درصد (با انحراف معیار ۹۵ درصد برابر با ۸ تا ۳۳ درصد) کاهش داد (۶۸).

در یک متاآنالیز دیگر، ۸ کارآزمایی که در خصوص مقایسه درمان القایی با PF و درمان موضعی تنها انجام شده بود، مورد بررسی قرار گرفت. در این بررسی، نتیجه‌گیری شد که درمان القایی تأثیری روی کنترل موضعی - منطقه‌ای ندارد، اما به میزان اندک ولی معنی‌داری متاستاز را کاهش و بقا را افزایش می‌دهد (۶۹).

سه متاآنالیز دیگر نیز در خصوص کاربرد شیمی‌درمانی انجام شده است. در هر سه بررسی مشخص شد که میزان افزایش بقاء با شیمی‌درمانی اندک می‌باشد (۸، ۴ و ۶/۵

درصد). بهبود بقا در هر سه مورد مربوط به مطالعاتی بود که شیمی‌درمانی همزمان به کار برده بودند (۶۸).

بحث

بیش از سه دهه از مطالعات گسترده در خصوص نقش شیمی‌درمانی در درمان سرطان‌های سر و گردن می‌گذرد. این مطالعات نشان دادند که شیمی‌درمانی می‌تواند میزان پاسخ اولیه به درمان را افزایش داده، در حفظ ارگان تا حدودی مفید باشد؛ اما نقش آن در بهبود بقاء و همچنین بهترین پروتکل درمانی هنوز نامشخص است (۱).

بررسی این مطالعات نشان می‌دهد که تعداد بیماران جهت گزارش نتایج درمان اندک بوده، رژیم‌های به کار رفته و پروتکل آن در مطالعات متفاوت می‌باشد. همچنین، هتروژن بودن سرطان‌های سر و گردن و تأثیر سایر فاکتورها نظیر میزان بیان ژن E-cadherin در این سرطان‌ها، می‌تواند علت دیگری بر اختلاف نتایج این مطالعات باشد (۷۰).

نتایج زیر را می‌توان از مطالعات مربوط به درمان القایی استخراج کرد:

- شیمی‌درمانی القایی با میزان پاسخ بالای ۸۰ تا ۹۰ درصد همراه است. این موضوع می‌تواند در محدود کردن درمان موضعی (جراحی یا پرتو درمانی) و در نتیجه، کاهش ناتوانی مفید واقع شود (۱۴).
- پاسخ به شیمی‌درمانی القایی می‌تواند پاسخ بعدی به پرتودرمانی را پیش‌بینی کند. این پیش‌فرض در انتخاب درمان قطعی کاربرد دارد. بیمارانی که به درمان القایی پاسخ می‌دهند، می‌توانند تحت درمان‌های مبتنی بر حفظ ارگان، نظیر پرتودرمانی، قرار گیرند. افرادی که به شیمی‌درمانی پاسخ نمی‌دهند، گزینه مناسبی برای پرتودرمانی نیستند و باید تحت جراحی رادیکال قرار گیرند. اگرچه پرتودرمانی در این گروه افراد توصیه نمی‌شود، اما برخی معتقدند که پرتودرمانی و شیمی‌درمانی

رژیم‌های متوالی (شامل هر دو جزء شیمی‌درمانی القایی و شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان) با هدف تجمیع و هم‌افزایی مزایای دو روش دیگر شکل گرفتند و به نظر می‌رسد روش مناسبی در درمان سرطان‌های سر و گردن باشند و باعث افزایش بقاء شوند. در این روش، ضمن شروع زود هنگام درمان سیستمیک و حذف متاستازهای نهفته، همزمانی شیمی‌درمانی با پرتودرمانی باعث افزایش احتمال کنترل موضعی خواهد شد (۷۶، ۷۷، ۶۲).

مطالعات نسل سوم که رژیم‌های حاوی تاکسان را مورد بررسی قرار می‌داد، به منظور افزایش اثر رژیم القایی شکل گرفت. نتایج این مطالعات نشان داد که اضافه کردن تاکسان‌ها (T) به رژیم PF باعث بهبود نتایج می‌شود. اما سؤالی که مطرح می‌شود این است که آیا رژیم TPF به‌عنوان شیمی‌درمانی القایی می‌تواند اثری معادل یا بیشتر از شیمی‌درمانی همزمان داشته باشد؟ آیا رژیم‌های متوالی حاوی تاکسان می‌تواند اثری بیشتر یا مساوی پروتکل‌های همزمان داشته باشد؟ (۶۰-۵۴)

در حال حاضر، حداقل ۵ کارآزمایی فاز III در حال انجام می‌باشد که در آن‌ها رژیم‌های حاوی تاکسان با پروتکل‌های شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان در حال مقایسه است.

نتیجه‌گیری

مطالعات فاز III مشخص خواهند نمود که کدام یک از دو روش شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان و یا درمان‌های متوالی ارجحیت دارد. تا این کارآزمایی‌ها تکمیل شوند، درمان‌های متوالی مبتنی بر TPF می‌تواند یک جایگزین قابل قبول برای شیمی‌درمانی و پرتودرمانی همزمان در سرطان‌های پیشرفته موضعی سر و گردن باشد.

همزمان، حتی در بیمارانی که به شیمی‌درمانی القایی پاسخ نمی‌دهند، می‌تواند مفید باشد (۱۸-۱۶).

- به طور قطع، شیمی‌درمانی القایی باعث افزایش میزان حفظ ارگان و بهبود کیفیت زندگی می‌شود (۱۹).

- تأثیر شیمی‌درمانی القایی در افزایش میزان بقاء به اثبات نرسیده است، اما آنچه مسلم است آن‌که، این درمان تأثیر منفی روی میزان بقاء ندارد. بنابراین، در صورتی که هدف اولیه حفظ ارگان باشد، این روش را قبل از درمان موضعی (جراحی یا پرتودرمانی) در تومورهای پیشرفته موضعی می‌توان امتحان کرد (۲۲-۲۰).

با توجه به عدم کارایی پروتکل‌های القایی در بهبود قابل توجه بقاء، مطالعات نسل دوم شکل گرفت. شیمی‌درمانی همزمان به عنوان حساس کننده به پرتودرمانی می‌تواند کنترل موضعی را افزایش دهد. بر اساس کارآزمایی‌ها و متاآنالیزهای انجام شده، امروزه مشخص شده است که شیمی‌درمانی همزمان نسبت به شیمی‌درمانی القایی تأثیر بهتری در کنترل موضعی و میزان بقاء دارد. با توجه به افزایش میزان عوارض، این روش در بیمارانی که از لحاظ وضعیت عمومی مناسب باشند، انتخاب اصلی محسوب می‌شود (۷۵-۷۱، ۳۲).

از بررسی متاآنالیزهای انجام شده به‌طور خلاصه می‌توان به نتایج زیر دست یافت:

- رژیم القایی به‌طور کلی باعث افزایش بقاء نمی‌شود.
- رژیم‌های القایی محتوی سیس پلاتین با افزایش ۵ درصد بقاء همراهند.
- رژیم‌های همزمان با پرتودرمانی با افزایش ۸ درصد بقاء همراهند (۶۹-۶۷).

References

1. Posner M. Evolving strategies for combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Oncologist* 2007; 12(8): 967-74.
2. Posner MR. Paradigm shift in the treatment of head and neck cancer: the role of neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist* 2005; 10(Suppl 3): 11-9.
3. Posner MR, Haddad RI, Wirth L, Norris CM, Goguen LA, Mahadevan A, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: evolution of the sequential treatment approach. *Semin Oncol* 2004; 31(6): 778-85.
4. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(24): 1685-90.
5. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 69-76.
6. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De RD, Rhein B, Wibault P, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000; 83(12): 1594-8.
7. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(4): 265-72.
8. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(13): 890-9.
9. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(22): 2091-8.
10. Semrau S, Waldfahrer F, Lell M, Linke R, Klautke G, Kuwert T, et al. Feasibility, toxicity, and efficacy of short induction chemotherapy of docetaxel plus cisplatin or carboplatin (TP) followed by concurrent chemoradio-therapy for organ preservation in advanced cancer of the hypopharynx, larynx, and base of tongue. Early results. *Strahlenther Onkol* 2011; 187(1): 15-22.
11. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34(3): 224-8.
12. Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, Murphy B, Cannon M, Pinto H, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol* 2007; 25(25): 3971-7.
13. Bourhis J, Guigay J, Temam S, Pignon JP. Chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 10): x39-x41.
14. Adelstein DJ. Induction chemotherapy in head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13(4): 689-vi.

15. Cohen EE, Lingen MW, Vokes EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(9): 1743-52.
16. Kies MS. Induction chemotherapy for squamous cancer of the head and neck. *Curr Oncol Rep* 2007; 9(2): 129-33.
17. Adelstein DJ. Redefining the role of induction chemotherapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(19): 3117-9.
18. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(26): 1890-900.
19. Majem M, Mesia R, Manos M, Gomez J, Galiana R, Cardenal F, et al. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116(9): 1651-6.
20. Hitt R. Induction chemotherapy in head and neck cancer. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl 10): x42-x44.
21. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP. A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1992; 249(4): 211-5.
22. Stell PM, Dalby JE, Strickland P, Fraser JG, Bradley PJ, Flood LM. Sequential chemotherapy and radiotherapy in advanced head and neck cancer. *Clin Radiol* 1983; 34(4): 463-7.
23. Toohill RJ, Anderson T, Byhardt RW, Cox JD, Duncavage JA, Grossman TW, et al. Cisplatin and fluorouracil as neoadjuvant therapy in head and neck cancer. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113(7): 758-61.
24. Martin M, Hazan A, Vergnes L, Peytral C, Mazon JJ, Senechaut JP, et al. Randomized study of 5 fluorouracil and cis platin as neoadjuvant therapy in head and neck cancer: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19(4): 973-5.
25. Richard JM, Kramar A, Molinari R, Lefebvre JL, Blanchet F, Jortay A, et al. Randomised EORTC head and neck cooperative group trial of preoperative intra-arterial chemotherapy in oral cavity and oropharynx carcinoma. *Eur J Cancer* 1991; 27(7): 821-7.
26. Jaulerry C, Rodriguez J, Brunin F, Jouve M, Mosseri V, Point D, et al. Induction chemotherapy in advanced head and neck tumors: results of two randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23(3): 483-9.
27. Athanasiadis I, Taylor S, Vokes EE, Pelzer HJ, Rademaker A, Mittal BB, et al. Phase II study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. A long-term analysis for the Illinois Cancer Center. *Cancer* 1997; 79(3): 588-94.
28. Volling P, Schroder M, Eckel H, Ebeling O, Stennert E. Results of a prospective randomized trial with induction chemotherapy for cancer of the oral cavity and tonsils. *HNO* 1999; 47(10): 899-906. [In German].
29. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338(25): 1798-804.
30. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with

- unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 92-8.
31. Coughlin CT, Richmond RC. Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation: concepts, utility, projections for new trials, and the emergence of carboplatin. *Semin Oncol* 1989; 16(4 Suppl 6): 31-43.
 32. Vokes EE, Weichselbaum RR. Concomitant chemoradiotherapy: rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8(5): 911-34.
 33. Schnabel T, Zamboglou N, Kolotas C, Hartmann A, Schmitt G. Combined radiochemotherapy with carboplatin in the treatment of advanced head and neck carcinomas. *Oncology* 1993; 50(Suppl 2): 16-22.
 34. Argiris A, Haraf DJ, Kies MS, Vokes EE. Intensive concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer with 5-Fluorouracil- and hydroxyurea-based regimens: reversing a pattern of failure. *Oncologist* 2003; 8(4): 350-60.
 35. Prades JM, Schmitt TM, Timoshenko AP, Simon PG, de CJ, Durand M, et al. Concomitant chemoradiotherapy in pyriform sinus carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(4): 384-8.
 36. Vokes EE, Kies MS, Haraf DJ, Stenson K, List M, Humerickhouse R, et al. Concomitant chemoradiotherapy as primary therapy for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1652-61.
 37. Bernier J, Cooper JS. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: how strong is the evidence? *Oncologist* 2005; 10(3): 215-24.
 38. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Rybicki LA, Esclamado RM, Wood BG, et al. Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer With hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1405-10.
 39. Cooper JS, Ang KK. Concomitant chemotherapy and radiation therapy certainly improves local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(1): 7-9.
 40. Tannock IF. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1989; 16(2): 83-101.
 41. Mosallae A, Larizadeh MH, Saalabian MJ, Ahmadi Kohanali J. Study of the role of combined radiotherapy and chemotherapy in treatment of squamous cell tumors of head and neck. *J Res Med Sci* 2003; 8(4): 85-8.
 42. Merlano M, Vitale V, Rosso R, Benasso M, Corvo R, Cavallari M, et al. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1992; 327(16): 1115-21.
 43. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1318-24.
 44. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(24): 2081-6.
 45. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, Secic M, Wood BG, Wanamaker JR, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of

- the head and neck. *Cancer* 2000; 88(4): 876-83.
46. Forastiere A, Maor M, Weber RS, Pajak T, Glisson B, Trotti A, et al. Long-term results of intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx-Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S (June 20 Supplement)): 284.
 47. Vokes EE, Weichselbaum RR, Mick R, McEvilly JM, Haraf DJ, Panje WR. Favorable long-term survival following induction chemotherapy with cisplatin, fluorouracil, and leucovorin and concomitant chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(11): 877-82.
 48. Vokes EE, Kies M, Haraf DJ, Mick R, Moran WJ, Kozloff M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: impact on the natural history of the disease. *J Clin Oncol* 1995; 13(4): 876-83.
 49. Urba S, Wolf C, Bradford J, Taylor J, Hsu CH, Chepeha D, et al. Improved survival and decreased late salvage surgery using chemoselection of patients for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 497.
 50. Mantz CA, Vokes EE, Kies MS, Mittal B, Witt ME, List MA, et al. Sequential induction chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy in the management of locoregionally advanced laryngeal cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(3): 343-7.
 51. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(3): 142-52.
 52. Kies MS, Haraf DJ, Athanasiadis I, Kozloff M, Mittal B, Pelzer H, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for advanced head and neck cancer: improved disease control and survival. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2715-21.
 53. Psyrri A, Kwong M, DiStasio S, Lekakis L, Kassar M, Sasaki C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and leucovorin induction chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemoradiotherapy for organ preservation and cure in patients with advanced head and neck cancer: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3061-9.
 54. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Fried MP, Gomolin HI, Amrein P, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin, fluorouracil, and leucovorin as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1999; 17(11): 3503-11.
 55. Colevas AD, Norris CM, Tishler RB, Lamb CC, Fried MP, Goguen LA, et al. Phase I/II trial of outpatient docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, leucovorin (opTPFL) as induction for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Am J Clin Oncol* 2002; 25(2): 153-9.
 56. Haddad R, Colevas AD, Tishler R, Busse P, Goguen L, Sullivan Ch, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil based induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2012; 97(2): 412-8.
 57. Posner MR, Glisson B, Frenette G, Al-Sarraf M, Colevas AD, Norris CM, et al. Multicenter phase I-II trial of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy for patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2001; 19(4): 1096-104.

58. Hitt R, Paz-Ares L, Brandariz A, Castellano D, Pena C, Millan JM, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann Oncol* 2002; 13(10): 1665-73.
59. Vermorken JB, Remenar E, van HC, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17): 1695-704.
60. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(17): 1705-15.
61. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(7): 498-506.
62. Larizadeh MH, Damghani MA. Sequential chemoradiotherapy in advanced laryngeal cancer: an institutional experience. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010; 6(2): 106-10.
63. Schrijvers D, Vermorken JB. Taxanes in the treatment of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17(3): 218-24.
64. Schrijvers D, van HC, Kerger J, Joosens E, Van LC, Awada A, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer: a phase I-II feasibility study. *Ann Oncol* 2004; 15(4): 638-45.
65. Tsukuda M, Mikami Y, Tanigaki Y, Katori H, Horiuchi C, Ikeda Y, et al. Phase I trial of combined chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Clin Oncol* 2004; 9(3): 161-6.
66. Watanabe A, Taniguchi M, Sasaki S. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil and l-leucovorin for locally advanced head and neck cancers: a modified regimen for Japanese patients. *Anticancer Drugs* 2003; 14(10): 801-7.
67. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355(9208): 949-55.
68. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14(3): 838-47.
69. Su YX, Zheng JW, Zheng GS, Liao GQ, Zhang ZY. Neoadjuvant chemotherapy of cisplatin and fluorouracil regimen in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121(19): 1939-44.
70. Larizadeh MH, Damghani MA, Tabrizchi H, Mirshekari TR. Expression of e-cadherin in squamous cell carcinoma of the larynx and its correlation with clinicopathological features. *J Res Med Sci* 2009; 9: 41-5.
71. Gibson MK, Forastiere AA. Reassessment of the role of induction chemotherapy for head and neck cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7(7): 565-74.
72. Ang K, Garden A. Radiotherapy for head and neck cancers: indications and techniques. Trans. Larizadeh MH, Nasirinejad Z. Kerman, Iran: Vadiaat; 2009.

73. Wakisaka N, Kondo S, Endo K, Muroho S, Yoshizaki T. Adjuvant chemotherapy with an oral fluoropyrimidine, S-1, following reduced RADPLAT in advanced laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012; 121(8): 555-62.
74. Brana I, Siu LL. Locally advanced head and neck squamous cell cancer: treatment choice based on risk factors and optimizing drug prescription. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 10): x178-x185.
75. Keil F, Selzer E, Berghold A, Reinisch S, Kapp KS, De VA, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2012.
76. Aguilar-Ponce JL, Granados-Garcia M, Cruz Lopez JC, Maldonado-Magos F, Alvarez-Avitia MA, Arrieta O, et al. Alternating chemotherapy: Gemcitabine and cisplatin with concurrent radiotherapy for treatment of advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2012.
77. Vitek, Holeckova P, Odrazka K, Pala M, Kubes JP, Dvorak J, et al. Definitive in cisplatin weekly with radio chemotherapy with patients cancer nech and head; single analysis outcome institution. *J BUON* 2012; 17(3): 471-7.

A Review on the Efficacy of Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers

Larizadeh M.H., M.D.^{1*}

1. Assistant Professor of Radiotherapy and Oncology, Research Center for Health Services Management, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, Email: larizad_mh@yahoo.com

(Received: 19 August 2012

Accepted: 28 Nov. 2012)

Abstract

Background and Aims: Chemotherapy is utilized as a part of combined-modality programs to achieve organ preservation and improve survival in patients with locally advanced head and neck cancer. Combined-modality protocols can be used in three forms: a) neoadjuvant induction chemotherapy before definitive surgery or radiotherapy; b) concomitant chemoradiotherapy; and c) sequential therapy consisting of induction chemotherapy and chemoradiation. The aim of this article was to study the role of these methods in treatment of locoregionally advanced head and neck cancers.

Methods: An extensive search was performed on PubMed using five key phrases of head and neck, carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, induction chemotherapy, and adjuvant chemotherapy. The search results were limited to randomized trials and meta-analysis.

Results: Despite an improvement in organ preservation, induction treatment has no impact on survival. Chemoradiation provides higher survival and increased rate of organ preservation compared to radiation alone. Ongoing phase III comparisons of sequential therapy with chemoradiotherapy may help identify the superior approach.

Conclusion: Although further studies in this field are required, taxane-based sequential therapy can be currently used as a reasonable alternative to chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancers.

Keywords: Chemotherapy, Radiotherapy, Head and neck cancers

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2013; 20(2): 208-222