

## تحقیقی

## مقایسه پاسخ درمانی و عوارض کمورادیاسیون با سیس پلاتین به تنهایی و همراه با جمستاین در مبتلایان به سرطان سرویکس

دکتر احمد عامری<sup>۱</sup>، دکتر مرتضی طباطبائی فر<sup>۱</sup>، دکتر سیدرضا خاندوزی\*<sup>۲</sup>، دکتر احسان حاتمی<sup>۲</sup>، دکتر خسرو مجیرشیبانی<sup>۱</sup>، دکتر اسدالله علیدوستی<sup>۱</sup>  
 ۱- متخصص رادیوتراپی و انکولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. ۲- متخصص رادیوتراپی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

### چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به مورثالیتی و موربیدیتی سرطان سرویکس و گزارشات متفاوت از تاثیر افزودن جمستاین به کمورادیاسیون با سیس پلاتین و عوارض آن، این تحقیق به منظور مقایسه پاسخ درمانی و عوارض کمورادیاسیون با سیس پلاتین به تنهایی و همراه با جمستاین در مبتلایان به سرطان سرویکس در بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد.

**روش بررسی:** این کارآزمایی بالینی از نوع مراجعه مستمر دوسوکور روی ۳۴ بیمار با تشخیص قطعی سرطان سرویکس در بیمارستان امام حسین (ع) تهران طی سالهای ۸۶-۱۳۸۵ انجام شد. بیماران به طور تصادفی و پس از مشابه سازی از لحاظ مرحله بالینی (stage)، سن و توانایی جسمانی (performance status) به دو گروه شاهد به تعداد ۱۸ نفر (کمورادیاسیون با سیس پلاتین  $40 \text{ mg/m}^2$  هفتگی تنها) و مورد به تعداد ۱۶ نفر (کمورادیاسیون با سیس پلاتین  $40 \text{ mg/m}^2$  و جمستاین  $100 \text{ mg/m}^2$ ) تقسیم شدند. رادیوتراپی خارجی با دوز ۴۵ تا ۵۰ گری و رادیوتراپی داخلی با دوز ۲۰ تا ۲۵ گری برای بیماران در نظر گرفته شد. بیماران با بیماری مرحله ابتدایی (stage Ia1, Ia2, Ib1)، متاستاتیک یا ضعف جسمانی ( $\text{ECOG PS} > 2$ ) یا سابقه قبلی سرطان به جز BCC پوست از مطالعه خارج شدند. بیماران با شمارش سلولهای خونی طبیعی، تستهای طبیعی کلیوی و کبدی و مراحل بالینی I B2\_IVA وارد مطالعه شدند. بیماران در طی درمان هر هفته ویزیت شدند و عوارض درمان براساس معیار سازمان بهداشت جهانی ثبت گردید و پاسخ به درمان بلافاصله و ۳ ماه پس از خاتمه درمان با معاینه و سی تی اسکن بررسی شد. بیماران حداقل ۳ ماه پیگیری شدند. پاسخ درمانی بالینی و بروز عوارض شامل نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، تب و نوتروپنی، اسهال، تهوع و استفراغ در دو گروه با آزمون دقیق فیشر و T-test مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** پاسخ درمانی در دو گروه مشابه بود. بروز همه عوارض فوق در گروه جمستاین بیشتر از گروه سیس پلاتین تنها بود.

**نتیجه گیری:** این مطالعه نشان داد که افزودن جمستاین به کمورادیاسیون سیس پلاتین با این پروتکل مزیت درمانی ندارد و عوارض آن بیشتر از کمورادیاسیون با سیس پلاتین به تنهایی می باشد.

**کلید واژه‌ها:** سرطان سرویکس، کمورادیاسیون، سیس پلاتین، جمستاین

\* نویسنده مسؤول: دکتر سیدرضا خاندوزی، پست الکترونیکی: dr92002@yahoo.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر، مرکز رادیوتراپی و انکولوژی شفا، تلفن: ۵۵۳۰۳۰۵ (۱۷۱)، نمابر: ۵۵۳۰۳۰۵

وصول مقاله: ۸۷/۴/۴، پذیرش مقاله: ۸۷/۵/۲۱

## مقدمه

پاسخ درمانی یکی از نگرانی‌ها برای مبتلایان به سرطان سرویکس پیشرفته و کادر درمانی آنها می‌باشد (۱). سرطان سرویکس یکی از سرطان‌های شایع زنان بوده و ۱۲۲۰۰ مورد جدید در سال ۲۰۰۳ همراه با ۴۱۰۰ مورد مرگ ناشی از آن در آمریکا گزارش شده است و تقریباً ۱۵ درصد مرگ‌های ناشی از سرطان‌های زنان را شامل می‌شود و در کشورهای توسعه نیافته مورتالیتی بیشتری دارد (۳ و ۲). میزان عدم موفقیت در درمان این بیماران تا ۴۳ درصد گزارش شده است (۵ و ۴). درمان اصلی سرطان سرویکس در مراحل اولیه جراحی و در مراحل متوسط تا پیشرفته رادیوتراپی می‌باشد (۷ و ۶). میزان بقاء با رادیوتراپی تنها در سرطان‌های سرویکس ۶۰-۴۰ درصد بوده است و طی سال‌های اخیر با افزودن شیمی‌درمانی به رادیوتراپی به‌طور هم‌زمان خطر عود بیماری حدود ۵۰ درصد کاسته شده و بقاء بدون بیماری بیماران به ۸۰-۵۷ درصد رسیده است (۵ و ۴). در یک متآنالیز که اخیراً منتشر شده است، افزودن شیمی‌درمانی حاوی سیس پلاتین به رادیوتراپی ۱۲ درصد بقاء ۵ ساله را افزایش می‌دهد (۸). یکی از نوآوری‌های اخیر که در درمان این بیماران مطرح شده است، استفاده از جمستابین به عنوان حساس کننده به پرتو می‌باشد. در مطالعه Cetina میزان پاسخ سرطان سرویکس به کمورادپاسیون با جمستابین ۸۹ درصد بود (۹). جمستابین علاوه بر اثرات حساس کننده به پرتو اثر سینرژیک با سیس پلاتین هم دارد (۱۰ و ۱۱). از این رو در مطالعات متعدد در ترکیب با هم و هم‌زمان با رادیوتراپی برای درمان سرطان سرویکس پیشرفته به کار رفته است. در یک تحقیق افزودن جمستابین به سیس پلاتین با حداقل تأثیر همراه بود (۱۲)، ولی سایر مطالعات اثر مثبت آن را گزارش کرده‌اند و به علاوه سیر بیماری و پاسخ به درمان در مناطق جغرافیایی مختلف و نژادهای مختلف می‌تواند متفاوت باشد (۱۱ و ۱۰ و ۱۳-۱۴). چون تا به حال این نوع درمان در کشور ما انجام نشده است، لذا به منظور مقایسه کمورادپاسیون سیس پلاتین با کمورادپاسیون سیس پلاتین و جمستابین، این تحقیق روی مبتلایان به سرطان سرویکس قطعی مراحل متوسط و پیشرفته مراجعه کننده به بیمارستان امام حسین (ع) تهران طی سال‌های

۸۶-۱۳۸۵ انجام شد.

## روش بررسی

این کار آزمایی بالینی از نوع مراجعه مستمر دوسوکور روی کلیه خانم‌های مراجعه کننده به بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان امام حسین (ع) تهران که مبتلا به سرطان سرویکس با مرحله بالینی IVA-IB2 بودند، طی سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ انجام شد. بیماران موافقت کتبی خود را برای همکاری با محققین اعلام داشتند. ضمناً این افراد فاقد سرطان‌های دیگر به جز BCC (Basal cell carcinoma) و فاقد سابقه درمان برای سرطان بودند. بیماران پس از ورود به مطالعه ابتدا بر حسب مرحله بالینی بیماری و سپس سن و پرفورمانس استاتوس در بلوک‌های مختلف قرار گرفتند و به طور تصادفی به گروه‌های مورد و شاهد تقسیم شدند. تشخیص بافتی بیماران در برگه آسیب‌شناسی درج شد. قبل از شروع درمان بیماران بدون بیهوشی توسط یک متخصص زنان و زایمان تحت معاینه فیزیکی قرار گرفتند و FIGO staging بیمار تعیین گردید. بیماران از مرحله IB2 تا IVA وارد مطالعه شدند و بیماران دارای مرحله بالینی IA1، IA2، IB1 و IB2 از مطالعه خارج شدند. بیماران دارای پرفورمانس استاتوس بیشتر از دو براساس معیارهای ECOG، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

Performance Status according to ECOG (PS):

PS0: قادر به ورزش

PS1: فقط قادر به فعالیت‌های شغلی نه ورزش

PS2: فقط قادر به فعالیت‌های شخصی

بیماران دارای سرطان هم‌زمان دیگر به جز BCC پوست یا سابقه سرطان قبلی از مطالعه کنار گذاشته شدند. دیگر شرایط ورود به مطالعه داشتن WBC بیشتر یا مساوی ۴۰۰۰ در میکرولیتر، Hb بیشتر یا مساوی ۱۲ میلی گرم در دسی‌لیتر (در صورت لزوم پس از انجام ترانسفیوژن)، پلاکت بیشتر یا مساوی ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر، RFT (تست‌های عملکرد کلیوی) طبیعی و LFT (تست‌های عملکرد کبدی) حداکثر تا دو برابر طبیعی بود. همچنین از همه بیماران قبل از شروع درمان گرافی ساده ریه و سی تی اسکن شکم و لگن تهیه شد. در صورت نیاز بر حسب مورد سیستوسکوپی، پیلوگرافی وریدی و پروکتوسینگموئیدوسکوپی نیز انجام شد. ورود افراد مبتلا به

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان سرویکس بر حسب سن، وضعیت عملکردی و مرحله بیماری به تفکیک گروه های درمانی

گروه درمانی	انحراف		وضعیت عملکردی		مرحله بیماری							
	معیار میانگین سن	معیار میانگین هموگلوبین	۰	۱	۲	I B1	I B2	II A	II B	III A	III B	VI A
کمو رادیاسیون با سیس پلاتین (n=18)	۵۵/۲±۱۲/۴	۱۲/۷±۱/۶	۱۴	۴	۰	۰	۱	۲	۱۰	۳	۱	۱
کمو رادیاسیون با سیس پلاتین و جمسیتابین (n=16)	۵۱/۳±۶/۹	۱۲/۸±۰/۸	۱۳	۳	۰	۰	۱	۲	۱۰	۲	۱	۰

سرطان سرویکس به دو گروه درمانی A و B به صورت تصادفی بود. به منظور به حداقل رساندن تاثیر متغیرهای مداخله گر، بیماران بر حسب متغیرهای مداخله گر همسان سازی شدند. مهم ترین متغیرهای مداخله گر مرحله بالینی، سن و پر فورمانس استاتوس بود که بیماران در ابتدا بر آن اساس به شش گروه با مراحل بالینی مختلف تقسیم شدند و هر مرحله بالینی بر حسب سن ۵۰ سال و بالاتر یا کمتر به دو گروه تقسیم شد. سپس بر اساس پر فورمانس استاتوس به سه گروه قادر به فعالیت های ورزش (PS=0)، فقط قادر به فعالیت های شغلی (PS=1) و فقط قادر به فعالیت های شخصی (PS=2) تقسیم شدند (جدول ۱).

گروه A بیماران با کمو رادیاسیون هفتگی با  $40 \text{ mg/m}^2$  سیس پلاتین ساخت یک کارخانه و یک شماره سریال و گروه B با کمو رادیاسیون  $40 \text{ mg/m}^2$  سیس پلاتین ساخت همان کارخانه و همان شماره سریال و  $100 \text{ mg/m}^2$  جمسیتابین ساخت یک کارخانه و شماره سریال تحت درمان قرار گرفتند. همه بیماران ۵ روز در هفته از شنبه تا چهارشنبه رادیوتراپی و یک روز در هفته کمو تراپی شدند. زمان تجویز داروها حداقل یک ساعت قبل از انجام رادیوتراپی بود. قبل از تجویز داروهای کمو تراپی هر هفته تست شمارش سلول های خونی، تست های عملکرد کلیوی و کبدی، کنترل گردید و به همراه سایر متغیرهای موجود در پرسشنامه عوارض ثبت گردید. در گروه مورد مطالعه  $100 \text{ mg/m}^2$  جمسیتابین داخل  $100$  سی سی سرم نرمال سالین طی ۱۵ دقیقه انفوزیون شد. نیم ساعت بعد  $40 \text{ mg/m}^2$  سیس پلاتین داخل  $1000$  سی سی سرم نرمال سالین طی یک ساعت انفوزیون گردید. گروه شاهد نیز فقط  $40 \text{ mg/m}^2$  سیس پلاتین دریافت کردند. در صورتی که

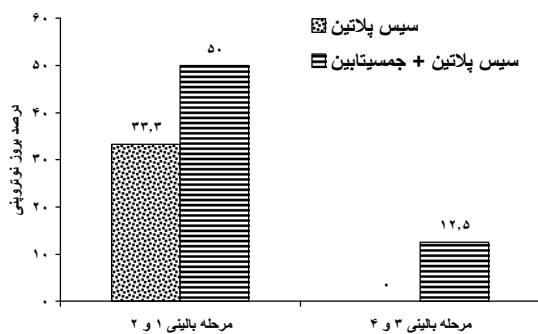
نوتروفیل حداقل  $1500$ ، پلاکت حداقل  $100000$  و کراتینین حداکثر یک بود، دوز کامل داروها تجویز می شد. در صورتی که نوتروفیل بین  $1000$  و  $1500$  بود، ۷۵ درصد دوز داروهای آن هفته تجویز می شد. در صورتی که نوتروفیل کمتر از  $1000$  بود، کمو تراپی در آن هفته تا اصلاح شمارش نوتروفیل ها به تعویق می افتاد. اگر پلاکت بین  $75000$  تا  $100000$  بود، ۷۵ درصد دوز داروهای آن هفته تجویز می گردید و در صورتی که پلاکت کمتر از  $75000$  بود، کمو تراپی تا اصلاح شمارش پلاکت ها به تعویق می افتاد. در صورت کاهش هموگلوبین بیمار (کمتر از  $11 \text{ mg/dl}$ )، ترانسفیوژن خون برای اصلاح و حفظ آن (بالای  $11 \text{ mg/dl}$ ) انجام گردید. در صورت بروز عوارض غیرهماتولوژیک شدید نظیر درجه ۳ و ۴ تهوع، استفراغ، اسهال (بر اساس WHO) و زخم سرویکس و واژن کمو تراپی متوقف می گردید و پس از رفع علائم فوق مجدداً ادامه می یافت. تنها در صورت بروز عوارض شدید مثانه ای و گوارشی (پروکتیت) رادیوتراپی تا بهبود علائم بیمار به تاخیر می افتاد. در صورت بروز تب نوتروپنیک کمو رادیاسیون قطع و درمان عارضه انجام می گردید و تا بهبودی وضعیت بالینی کمو رادیاسیون به تعویق می افتاد. دوز رادیوتراپی لگنی خارجی (External Beam Radiation Therapy (EBRT)) تقریباً  $4500$  تا  $5000$  سانتی گری و دوز روزانه  $200$  سانتی گری بود. بیماران ۴-۵ هفته با این روش درمان شدند و سپس تحت درمان براکی تراپی باتندی دوز متوسط با دوز حدود  $2500$  سانتی گری قرار گرفتند. روش مورد استفاده منچستر بود که به نقطه A در مجموع در حدود  $7500$  سانتی گری اشعه داده شد (جدول ۲). بلافاصله و ۳ ماه پس از پایان درمان دوباره همه بیماران تحت معاینه فیزیکی و سی تی اسکن شکم و لگن قرار

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان سرویکس بر حسب دوز و مدت رادیوتراپی به تفکیک گروه‌های درمانی

گروه درمانی	انحراف معیار ± میانگین EBRT	انحراف معیار ± میانگین ICRT	انحراف معیار ± میانگین دوز کل به نقطه توتال A	انحراف معیار ± میانگین کل زمان کمورادیاسیون بر حسب دوز
کمورادیاسیون با سیس پلاتین (n=18)	۵۲۶۰±۵۸۷	۲۴۹۲±۱۴۸	۷۰۵۸±۸۴۲	۷۰±۳۱
کمورادیاسیون با سیس پلاتین و جمستابین (n=16)	۴۹۳۴±۱۸۱	۲۵۸۲±۲۲۲	۷۵۱۶±۵۴۱	۷۴/۶±۱۶

جدول ۳: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان سرویکس بر حسب میزان پاسخ درمانی به تفکیک گروه‌های درمانی

گروه درمانی	میزان پاسخ درمانی بلافاصله پس از پایان درمان				میزان پاسخ درمانی بالینی سه ماه پس از پایان درمان			
	پاسخ کامل تعداد (درصد)	پاسخ نسبی تعداد (درصد)	بدون تغییر تعداد (درصد)	پیشرفت بیماری تعداد (درصد)	پاسخ کامل تعداد (درصد)	پاسخ نسبی تعداد (درصد)	بدون تغییر تعداد (درصد)	پیشرفت بیماری تعداد (درصد)
کمورادیاسیون با سیس پلاتین (n=18)	۱۲ (۶۶/۷)	۵ (۲۷/۷)	۰ (۰)	۱ (۵/۶)	۱۲ (۶۶/۷)	۲ (۱۱/۱)	۲ (۱۱/۱)	۲ (۱۱/۱)
کمورادیاسیون با سیس پلاتین و جمستابین (n=16)	۱۲ (۷۵)	۳ (۱۸/۸)	۰ (۰)	۱ (۶/۲)	۱۳ (۸۱/۲)	۰ (۰)	۰ (۰)	۳ (۱۸/۸)



نمودار ۱: توزیع فراوانی موارد مثبت نوتروپنی بر حسب گروه درمانی و مرحله بیماری

از لحاظ بروز عوارض، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی، تب و نوتروپنی، اسهال و استفراغ همگی در گروه کمورادیاسیون با ترکیب سیس پلاتین و جمستابین بیشتر از گروه کمورادیاسیون با سیس پلاتین تنها بود (جدول ۴ و نمودارهای ۵-۱).

گرفتند و میزان پاسخ درمانی سنجیده و در پرسشنامه اطلاعاتی ثبت شد. تغییرات حجم تومور در داخل هر گروه با آمار PAIRED T test و بین دو گروه با آمار T test مورد قضاوت قرار گرفت و تعداد نوتروفیل‌ها، پلاکت‌ها و میزان هموگلوبین به همین ترتیب تحت آزمون آماری قرار گرفت. در مورد تغییرات مرحله بالینی بیماری و نیز عوارض درمان در داخل هر گروه با آمار MCNEMAR'S و بین دو گروه با آمار کای‌دو یا آزمون دقیق فیشر مورد قضاوت آماری قرار گرفت. سطح معنی داری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

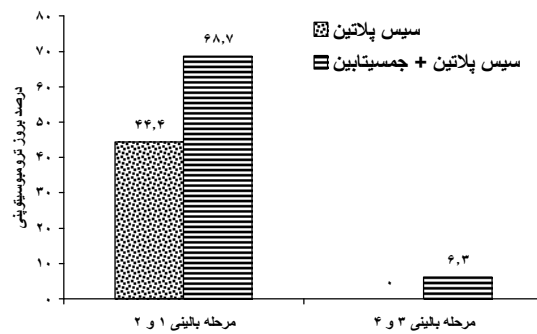
همه بیماران (۳۴ بیمار) دو گروه حداقل سه‌ماه پیگیری شدند. میزان پاسخ درمانی بالینی که بلافاصله و سه‌ماه پس از خاتمه درمان بررسی شد، در دو گروه تقریباً مشابه بود. اگرچه گروه کمورادیاسیون با سیس پلاتین و جمستابین پاسخ کامل بیشتری در مقایسه با گروه کمورادیاسیون با سیس پلاتین تنها داشتند، ۸۱/۲ درصد پاسخ کامل برای گروه سیس پلاتین و جمستابین و ۶۶/۷ درصد پاسخ کامل برای گروه سیس پلاتین ولی این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود (جدول ۳).

جدول ۴: توزیع فراوانی مطلق و نسبی بیماران مبتلا به کانسر سرویکس بر حسب عوارض اصلی بر حسب گروه‌های درمانی

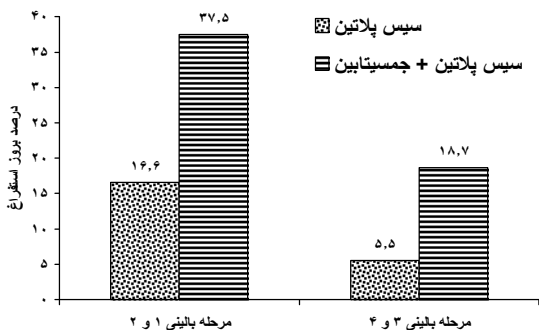
ارزش P	کموراد یاسیون با سیس پلاتین و جمستابین (n=16)	کموراد یاسیون با سیس پلاتین (n=18)	عوارض	بلی	تعداد (درصد)
<0/005	۱۴ (۸۷/۵)	۶ (۳۳/۳)	نوتروپنی	بلی	۶ (۳۳/۳)
	۲ (۱۲/۵)	۱۲ (۶۶/۷)		خیر	۱۲ (۶۶/۷)
<0/07	۱۲ (۷۵)	۸ (۴۴/۴)	ترمبوسیتوپنی	بلی	۸ (۴۴/۴)
	۴ (۲۵)	۱۰ (۵۵/۶)		خیر	۱۰ (۵۵/۶)
<0/9	۱۱ (۶۸/۷)	۱۴ (۷۷/۷)	آنمی	بلی	۱۴ (۷۷/۷)
	۵ (۳۱/۲)	۴ (۲۲/۳)		خیر	۴ (۲۲/۳)
<0/001	۱۳ (۸۱/۲)	۴ (۲۲/۳)	اسهال	بلی	۴ (۲۲/۳)
	۳ (۱۸/۸)	۱۴ (۷۷/۷)		خیر	۱۴ (۷۷/۷)
<0/09	۳ (۱۸/۸)	۰	تب و نوتروپنی	بلی	۰
	۱۳ (۸۱/۲)	۱۸ (۱۰۰)		خیر	۱۸ (۱۰۰)
<0/1	۸ (۵۰)	۴ (۲۲/۳)	تهوع	بلی	۴ (۲۲/۳)
	۸ (۵۰)	۱۴ (۷۷/۷)		خیر	۱۴ (۷۷/۷)
<0/04	۷ (۴۳/۷)	۱۴ (۷۷/۷)	استفراغ	بلی	۱۴ (۷۷/۷)
	۹ (۵۶/۳)	۴ (۲۲/۳)		خیر	۴ (۲۲/۳)



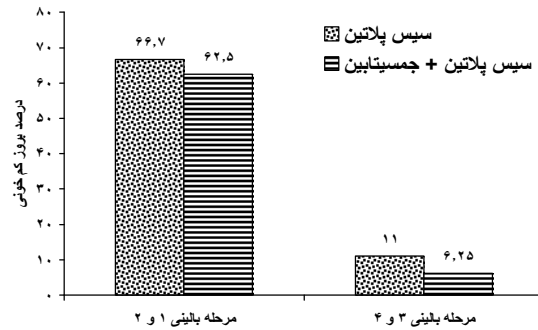
نمودار ۴: توزیع فراوانی موارد مثبت اسهال بر حسب گروه درمانی و مرحله بیماری



نمودار ۲: توزیع فراوانی موارد مثبت ترومبوسیتوپنی بر حسب گروه درمانی و مرحله بیماری



نمودار ۵: توزیع فراوانی موارد مثبت استفراغ بر حسب گروه درمانی و مرحله بیماری



نمودار ۳: توزیع فراوانی موارد مثبت کم خونی بر حسب گروه درمانی و مرحله بیماری

در مطالعه Mutch در بخش ژنیکولوژی انکولوژی دانشگاه پزشکی دانشگاه واشنگتن در ایالات متحده، جمسیتابین به صورت همراه با رادیو تراپی یا به صورت کموتراپی الفاء کننده همراه سیس پلاتین مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص شد که جمسیتابین تنها به طور عام منفعت کمتری از سیس پلاتین تنها دارد. ولی موقعی که در ترکیب با سیس پلاتین یا هم زمان با رادیو تراپی استفاده گردد، با پاسخ درمانی بالا و افزایش بقا همراه است (۱۴). اشکال آن مطالعه در این بود که اولاً نتایج اثر جمسیتابین به عنوان کموتراپی الفاء کننده یا به صورت هم زمان با رادیو تراپی را تفکیک نکرده بود و ثانیاً هنگام رادیو تراپی فقط جمسیتابین استفاده شده بود (جمسیتابین و سیس پلاتین توام تجویز نشده بود).

در مطالعات مختلف میزان پاسخ کامل بالینی و پاتولوژیک به کمورادیاسیون با سیس پلاتین به ترتیب ۸۷ درصد و ۵۵ درصد بوده است که با افزون جمسیتابین پاسخ پاتولوژیک کامل به ۷۷/۵ درصد رسیده است که علت آن اثر سینرژسم با سیس پلاتین در افزایش حساسیت به پرتودرمانی می باشد (۱۶ و ۱۲). در مطالعه ما نیز پاسخ کامل بالینی در گروه کمورادیاسیون با سیس پلاتین ۶۶/۷ درصد و در گروه کمورادیاسیون با جمسیتابین و سیس پلاتین ۸۱/۲ درصد به دست آمد که از لحاظ آماری معنی دار نبود. شاید علت آن کم بودن حجم نمونه و تاخیر درمانی ناشی از عوارض حاد باشد. در مجموع در گروه کمورادیاسیون سیس پلاتین ۸/۳ درصد و در گروه کمورادیاسیون با سیس پلاتین و جمسیتابین ۲۰ درصد سیکل های کموتراپی انجام نشد. همچنین با توجه به این که ۵ بیمار از گروه دریافت کننده کمورادیاسیون با سیس پلاتین تنها به علت مشکلات آناتومیک سرویکس و رحم و عدم پذیرش بیمار حاضر به پذیرش درمان داخلی حفره ای (ICRT) نشدند، حدود ۱۵ گری دوز Boost خارجی دریافت کردند که شاید روی میزان پاسخ درمانی موثر بوده باشد. از نقاط مثبت این مطالعه، طراحی Sequential Matching دوسوکور همسان سازی بیماران براساس مرحله بالینی، سن و وضعیت عملکردی (پرفورمانس استاتوس) بود. همچنین کرایتریاهای ورود و خروج متعددی که در نظر گرفته شده بود، اعتبار درونی آن را بالا برد، ولی اعتبار

لازم به ذکر است که اغلب موارد اسهال درجه ۳ و ۴ همراه نوتروپنی بود. ضمن این که دو نفر از بیماران مبتلا به اسهال شدید در گروه دریافت کننده جمسیتابین، تروفوزوئیت آمیب در نمونه مدفوع داشتند که قابل تامل است. عوارض شدید منجر به تاخیر رادیو تراپی، در گروه سیس پلاتین و جمسیتابین توام بیشتر بود (۴ بیمار در مقابل یک بیمار). همچنین تاخیر کموتراپی در گروه دریافت کننده کموتراپی هفتگی توام بیشتر از گروه سیس پلاتین تنها بود (۲۰ درصد در مقایسه با ۸/۳ درصد). همچنین در یک بیمار که تحت کمورادیاسیون با جمسیتابین سیس پلاتین قرار داشت، به علت عوارض ۳ جلسه انتهایی EBRT (۶۰۰ سانتی گری) انجام نشد. ۵ بیمار از گروه دریافت کننده کمورادیاسیون با سیس پلاتین تنها به علت مشکلات آناتومیک سرویکس و رحم و عدم پذیرش بیمار حاضر به پذیرش درمان داخلی حفره ای (ICRT) نشدند و حدود ۱۵ گری دوز Boost خارجی دریافت کردند.

### بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که افزودن جمسیتابین  $100 \text{ mg/m}^2$  هفتگی به کمورادیاسیون سیس پلاتین  $40 \text{ mg/m}^2$  هفتگی اثر درمانی بهتری ندارد. در مطالعه Duenas-jonzalez طی سال ۲۰۰۵ در مکزیک، پاسخ درمانی و عوارض کمورادیاسیون هم زمان با سیس پلاتین  $40 \text{ mg/m}^2$  هفتگی و جمسیتابین  $125 \text{ mg/m}^2$  هفتگی بررسی شد. ۸۳ بیمار در دو گروه تحت درمان با کمورادیاسیون با سیس پلاتین هفتگی تنها و کمورادیاسیون با سیس پلاتین و جمسیتابین  $125 \text{ mg/m}^2$  هفتگی قرار گرفتند. دوز رادیو تراپی خارجی ۵۰ گری در ۲۵ فراکشن بود. پس از کمورادیاسیون همه بیماران تحت هیستریکتومی رادیکال قرار گرفتند. پاسخ کامل پاتولوژیک در گروه سیس پلاتین تنها ۵۵ درصد و در گروه دوم ۷۷/۵ درصد بود. عوارض گوارشی و هماتولوژیک در گروه دریافت کننده جمسیتابین بیشتر بود (۱۶). ایراد وارده به مطالعه فوق، این است که اولاً بیماران از لحاظ سن، مرحله بالینی و پرفورمانس استاتوس مشابه سازی نشده بودند و ثانیاً انجام هیستریکتومی رادیکال متعاقب کمورادیاسیون در بیمارانی که پاسخ بالینی کامل گرفته اند، موردی ندارد و منجر به افزایش عوارض روده ای و ادراری می گردد.

بیماری، بقای کلی و عوارض دیررس پیگیری شوند که نتایج آن در آینده منتشر خواهد شد.

### نتیجه گیری

اگرچه پاسخ کامل بالینی در گروه کمورادیاسیون با جمسیتابین و سیس پلاتین اندکی بیشتر از سیس پلاتین تنها بود، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود که می تواند به علت کم بودن حجم نمونه در دو گروه مورد مطالعه باشد. با توجه به توکسیسیتی بیشتر کمورادیاسیون با ترکیب جمسیتابین و سیس پلاتین، نسبت به کمورادیاسیون با سیس پلاتین تنها ادامه ترایال فوق با دوز و پروتکل فوق توصیه نمی شود. اگرچه هنگام طراحی ترایال هدف اولیه مقایسه بقاء عاری از بیماری و بقاء کلی دو گروه درمانی بود، ولی نظر به این که هرگونه اظهارنظر در مورد بقاء نیاز به پیگیری طولانی مدت بیماران حداقل به مدت ۳ تا ۵ سال دارد، فعلاً پاسخ بالینی و عوارض دو گروه گزارش گردید و با پیگیری منظم این بیماران، بقاء بدون بیماری و بقاء کلی دو گروه با هم مقایسه و نتایج در آینده گزارش خواهد شد. در صورت افزایش بقاء عاری از بیماری و یا بقاء کلی با افزودن جمسیتابین می توان ترایال دیگری با دوز کمتر جمسیتابین هفتگی نسبت به این ترایال طراحی نمود تا کمورادیاسیون با استمرار بهتری انجام شده و بروز عوارض و موارد اجباری تاخیر کموتراپی یا رادیوتراپی به حداقل برسد.

### تشکر و قدردانی

از همه دستیاران و اساتید و کارکنان بخش رادیوتراپی انکولوژی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر می کنیم.

### References

- 1) Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(1):10-30.
- 2) Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer principles and practice of oncology.* 7<sup>th</sup>. New York. LWW. 2005; pp: 19-23.
- 3) Dueñas-Gonzalez A, Cetina L, Mariscal I, de la Garza J. Modern management of locally advanced cervical carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2003;29(5):389-99.
- 4) Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1606-13.

خارجی آن را کم کرد و قابلیت تعمیر آن را کاهش داد. برای هر مطالعه ای ناچار هستیم تا در ابتدا اعتبار درونی و سپس اعتبار خارجی تامین گردد. در نهایت به نظر می رسد، افزودن جمسیتابین به کمورادیاسیون سیس پلاتین در سرطان سرویکس با مراحل بالینی متوسط و پیشرفته (IB2-IVA) علی رغم نداشتن اختلاف معنی دار از لحاظ آماری، اثر درمانی بهتری داشته است. ولی برای نتیجه گیری و همچنین کاهش عوارض نیاز به تحقیقات بیشتری است. از لحاظ عوارض، کمورادیاسیون توام با سیس پلاتین و جمسیتابین به وضوح توکسیسیتی بیشتری نسبت به کمورادیاسیون با سیس پلاتین تنها داشت. مهم ترین عوارض نوتروپنی و اسهال بود که گرید ۳ و ۴ آن نیز در گروه کمورادیاسیون توام با جمسیتابین و سیس پلاتین بیشتر از گروه سیس پلاتین تنها بود که علت آن اثر سینرژسم جمسیتابین با سیس پلاتین در افزایش حساسیت پرتودرمانی است.

در مطالعات قبلی نیز از جمله مطالعه Duenas-jonzalez عوارض روده ای و هماتولوژیک در گروه های دریافت کننده توام جمسیتابین و سیس پلاتین بیشتر از گروه سیس پلاتین تنها بود (۱۶). در مطالعه Oken دوز به کار رفته جمسیتابین از  $75 \text{ mg/m}^2$  تا  $150 \text{ mg/m}^2$  متفاوت بود (۱۸). در مطالعه ما نیز بیماران گروه مورد با  $40 \text{ mg/m}^2$  سیس پلاتین هفتگی توام با  $100 \text{ mg/m}^2$  جمسیتابین هفتگی هم زمان با رادیوتراپی خارجی درمان شدند که به علت نوتروپنی و اسهال شدید در مواردی منجر به قطع موقت درمان گردید و در نهایت با توجه به عدم اختلاف معنی دار در پاسخ درمانی بالینی تصمیم گرفته شد تا ترایال قطع شده و بیماران دو گروه از لحاظ بقاء عاری از

- 5) Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999; 340(15):1154-61.
- 6) Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 83 Suppl 1:41-78.
- 7) Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, Lockett MA. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer.* 1992;69(11):2796-806.

- 8) Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9284):781-6.
- 9) Cetina L, Rivera L, Candelaria M, de la Garza J, Dueñas-González A. Chemoradiation with gemcitabine for cervical cancer in patients with renal failure. *Anticancer Drugs*. 2004;15(8):761-6.
- 10) Moufarij MA, Phillips DR, Cullinane C. Gemcitabine potentiates cisplatin cytotoxicity and inhibits repair of cisplatin-DNA damage in ovarian cancer cell lines. *Mol Pharmacol*. 2003; 63(4):862-9.
- 11) Pauwels B, Korst AE, Lardon F, Vermorken JB. Combined modality therapy of gemcitabine and radiation. *Oncologist*. 2005; 10(1):34-51.
- 12) Duenas-Gonzalez A, Lopez-Graniel C, Gonzalez-Enciso A, Mohar A, Rivera L, Mota A, et al. Concomitant chemoradiation versus neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: results from two consecutive phase II studies. *Ann Oncol*. 2002;13(8):1212-9.
- 13) Termrungruanglert W, Tresukosol D, Vasuratna A, Sittisomwong T, Lertkhachonsuk R, Sirisabya N. Neoadjuvant gemcitabine and cisplatin followed by radical surgery in (bulky) squamous cell carcinoma of cervix stage IB2. *Gynecol Oncol*. 2005;97(2):576-81.
- 14) Mutch DG, Bloss JD. Gemcitabine in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003; 90(2 Pt 2):S8-15.
- 15) Umanzor J, Aguiluz M, Pineda C, Andrade S, Erazo M, Flores C, et al. Concurrent cisplatin/gemcitabine chemotherapy along with radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2006; 100(1):70-5.
- 16) Alfonso Dueñas-González, Lucely Cetina-Perez, Carlos Lopez-Graniel, Aarón Gonzalez-Enciso, Ernesto Gómez-Gonzalez, Lesbia Rivera-Rubi, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: A randomized Phase II study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2005; 61(3): 817-823.
- 17) Zarbá JJ, Jaremtchuk AV, Gonzalez Jazey P, Keropian M, Castagnino R, et al. phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol*. 2003;14(8):1285-90.
- 18) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.