

## بررسی میزان پاسخ پاتولوژیک، عوارض درمان و بقای مبتلایان به سرطان

### سرویکس موضعی پیشرفته پس از درمان با شیمی درمانی قبل از جراحی

دکتر ساره حسینی<sup>۱</sup>، دکتر ملیحه حسن زاده مفرد<sup>۲</sup>، دکتر الهه عاقل<sup>۳\*</sup>، دکتر فاطمه همایی شاندریز<sup>۴</sup>، دکتر آذر فانی پاکدل<sup>۴</sup>، دکتر زهره یوسفی<sup>۱</sup>، دکتر سودابه شهید ثالث<sup>۴</sup>، دکتر مرجانه فرازستانیان<sup>۵</sup>، دکتر منا جودی<sup>۱</sup>

۱. استادیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه انکولوژی زنان، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. رزیدنت گروه رادیوتراپی و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استادیار گروه انکولوژی زنان، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۲/۰۶

#### خلاصه

**مقدمه:** سرطان سرویکس، دومین علت سرطان در کشورهای کمتر توسعه یافته است. کمورادیوتراپی همزمان به عنوان درمان استاندارد سرطان سرویکس پیشرفته است، ولی در کشورهای در حال توسعه امکانات رادیوتراپی کافی نبوده، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان پاسخ پاتولوژیک، عوارض درمان و بقای مبتلایان به سرطان سلول‌های سنگفرشی سرویکس موضعی پیشرفته با استفاده از شیمی درمانی قبل از جراحی در بیمارانی که کاندید کمورادیوتراپی نبودند، انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی یک گروه به صورت قبل و بعد، ۲۴ نفر از مبتلایان به سرطان سلول‌های سنگفرشی (SCC) سرویکس در مرحله IB2، IIA2 و IIB که به دلایل مختلف کاندید درمان استاندارد کمورادیوتراپی همزمان نبودند، تحت سه دوره شیمی درمانی با رژیم پکلی تکسل (۱۳۵ میلی گرم به ازای هر متر مربع بدن) و سیس پلاتین (۷۵ میلی گرم به ازای هر متر مربع بدن) و سپس عمل جراحی قرار گرفتند. پاسخ بالینی به شیمی درمانی قبل از جراحی (نئوادجوانت) و عوارض درمان، بعد از هر دوره ارزیابی شد. در صورت پسرقت مناسب تومور، ۴-۶ هفته بعد از اتمام شیمی درمانی، بیماران کاندید جراحی ورتهایم شدند. سپس در غیاب معیارهای پرخطر در آسیب شناسی عمل جراحی، تحت سه دوره دیگر شیمی درمانی و در صورت داشتن این معیارها، تحت کمورادیوتراپی ادجوانت قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای دو و کاپلان مایر انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** از ۲۴ بیمار مطالعه، ۱۳ نفر (۵۴/۲٪) مرحله IIB و ۱۷ نفر (۷۳/۹٪) گرید II تومور داشتند. ۱۳ نفر (۵۴/۲٪) در معاینه، درگیری پارامتر داشتند. در مجموع، ۷ بیمار از مطالعه خارج و ۱۷ نفر جراحی شده و از این میان، ۴ بیمار پرخطر، کاندید کمورادیوتراپی ادجوانت شدند. میزان پاسخ بالینی و آسیب شناسی کامل به ترتیب ۱۷ نفر (۷۷/۲٪) و ۸ نفر (۴۷/۱٪) بود. با میانه پیگیری ۱۸/۵ ماه، میانگین بقای کلی و بقای عاری از بیماری در بیمارانی که با پروتکل این مطالعه درمان شدند، به ترتیب برابر ۲۵/۷۱ و ۲۴/۵۱ ماه بود. میانگین بقای کلی ۲۴ بیمار وارد شده به مطالعه، ۳۰/۸۲ ماه (CI: ۲۹/۳۸-۳۲/۲۶، ۰/۹۵) بود.

**نتیجه گیری:** شیمی درمانی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان سرویکس موضعی پیشرفته علی‌رغم پاسخ پاتولوژیک قابل قبول، با سود بقاء همراه نیست.

**کلمات کلیدی:** آنالیز بقاء، درمان نئوادجوانت، سرطان سرویکس

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر الهه عاقل؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۷۱۲۶۷۱۲؛ پست الکترونیک:

Aghel941@mums.ac.ir

## مقدمه

سرطان سرویکس، دومین علت سرطان در کشورهای کمتر توسعه یافته و سومین علت سرطان در دنیا در زنان است. در حال حاضر عمده بیماران مبتلا به سرطان سرویکس در کشورهای در حال توسعه در مراحل پیشرفته مراجعه می‌نمایند (۲). کمورادیوتراپی همزمان به‌عنوان درمان استاندارد سرطان سرویکس در مراحل پیشرفته توصیه شده است، ولی این در حالی است که در کشورهای در حال توسعه امکانات رادیوتراپی به اندازه کافی موجود نیست و شیمی‌درمانی نئوادجوانت می‌تواند برای بیمارانی که در لیست انتظار طولانی‌مدت رادیوتراپی هستند، سودمند باشد (۳، ۴). در حال حاضر شواهد قطعی در خصوص کاربرد این رویکرد درمانی وجود نداشته و نیاز به بررسی‌های بیشتر وجود دارد. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که شیمی‌درمانی نئوادجوانت در کاهش اندازه تومور و حذف میکرومتاستازها و امکان جراحی و کاهش مرحله بیماری در جراحی مؤثر می‌باشد. برای مثال مطالعه گوپتا و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که استفاده از شیمی‌درمانی نئوادجوانت در سرطان سرویکس موضعی پیشرفته با بهبود بقای عاری از بیماری همراه بوده است (۱۵). علاوه بر این شیمی‌درمانی و به‌دنبال آن جراحی، عوارض موضعی و لگنی کمتری نسبت به کمورادیوتراپی همزمان دارد. با این وجود نتیجه‌گیری قطعی در خصوص سودمندی کموتراپی نئوادجوانت در بیماران سرطان سرویکس صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان پاسخ پاتولوژیک، عوارض درمان و بقای عاری از بیماری و بقای کلی بیماران مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی (SCC)<sup>۱</sup> سرویکس در مرحله IB2، IIA2 و IIB با استفاده از درمان شیمی‌درمانی نئوادجوانت انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی یک‌گروهه به‌صورت قبل و بعد طی سال‌های ۹۶-۱۳۹۵ در بیمارستان‌های آموزشی امید و امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی

مشهد انجام شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ و با در نظر گرفتن درصد بقای یک ساله بیماران با روش کمورادیوتراپی برابر ۹۳٪ و در روش کموتراپی ۸۰٪، ۱۷۶ نفر برآورد گردید، ولی با توجه به امکان‌پذیر نبودن این تعداد نمونه و استاندارد نبودن روش کموتراپی در ایران، مطالعه به‌صورت پایلوت انجام شد و حجم نمونه، ۳۰ بیمار در نظر گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران مبتلا به SCC سرویکس در مرحله IB2، IIA2 و IIB با عملکرد کبدی، کلیوی و شمارش نرمال گلبول‌های خونی و وضعیت عملکردی مناسب بود. این بیماران به جای درمان استاندارد که ترکیب پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، بدون جراحی می‌باشد، تحت سه دوره شیمی‌درمانی با رژیم پکلی تاکسل روز اول و سیس‌پلاتین روز دوم به فاصله هر ۳ هفته یک‌بار قرار گرفتند و سپس کاندید جراحی شدند. پیش از ورود بیماران به مطالعه؛ ضمن ارائه توضیحات لازم و شفاف در خصوص عوارض و فواید هر روش درمانی، از آنها رضایت‌نامه کتبی آگاهانه اخذ گردید و پروتکل آن در کمیته اخلاق سازمانی منطقه‌ای دانشگاه علوم پزشکی مشهد (کد MUMS.fm.REC.1395.405) و همچنین مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (کد IRCT2017090236033N1) ثبت گردید.

بیماران دارای شرایط ورود به مطالعه پس از اعلام رضایت، در ابتدا و قبل از شروع شیمی‌درمانی، تحت معاینه دستی از طریق واژن و رکتوم (TV&TR<sup>۲</sup>) قرار گرفتند و با MRI لگن مرحله بالینی تأیید شد. سپس بیماران تحت درمان با سه دوره شیمی‌درمانی نئوادجوانت با رژیم پکلی تاکسل روز اول و سیس‌پلاتین روز دوم به فاصله هر ۳ هفته یک‌بار قرار گرفتند. پکلی-تاکسول به‌صورت ۱۳۵ میلی‌گرم به ازای هر مترمربع بدن و انفوزیون ۲۴ ساعته سیس‌پلاتین به‌صورت ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر واحد متر مربع بدن تجویز گردید. تمامی بیماران قبل از تزریق شیمی‌درمانی پاکلی تاکسول، تحت پیش‌درمانی توسط آمپول دگزامتازون ۱۶ میلی‌گرم ۱۲ ساعت قبل از پکلی‌تاکسول، آمپول

<sup>2</sup> Trance vaginal & Trance rectal

<sup>1</sup> squamous cell carcinoma

متغیرهای مورد بررسی شامل پاسخ کلینیک و پاتولوژیک تومور به همراه عوارض درمان بود. تقسیم‌بندی پاسخ بالینی بیماران بدین‌صورت بود که در صورتی که در معاینه ژنیکولوژی آزاد شدن پارامترها، کوچک شدن تومور و کاهش نسبی درگیری فورنیکس مشاهده می‌شد، به‌عنوان پاسخ بالینی مناسب و در صورت عدم وجود هر کدام از آن موارد، پاسخ بالینی ضعیف در نظر گرفته می‌شد. پاسخ پاتولوژیک تومور در بیمارانی که کاندید جراحی شدند، بدین‌صورت تعریف شد که در صورت عدم مشاهده سلول‌های تومورال به‌عنوان پاسخ پاتولوژیک کامل و در صورت گزارش هرگونه از اندیکاسیون‌های رادیوتراپی پس از عمل (شامل لنف نود مثبت و مارژین مثبت و درگیری پارامتر و تهاجم عمقی استرومال سرویکس و تهاجم لنفوواسکولار و سایز بیشتر از ۴ سانتی‌متر)، به‌عنوان عدم پاسخ پاتولوژیک و در صورت وجود باقی‌مانده غیر از موارد فوق، به‌عنوان پاسخ پاتولوژیک نسبی در نظر گرفته شد. همچنین عوارض درمان (شامل تهوع، استفراغ، نوتروپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی، اختلال در آزمایشات کبدی و کلیوی) پس از هر دوره شیمی‌درمانی بر اساس NCI CTCAE (نسخه ۴) ارزیابی و درجه‌بندی شدند که در ادامه گریدبندی اصلی نشان داده شده است.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای دو و کاپلان مایر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در مجموع ۲۵ بیمار حائز شرایط جهت ورود به مطالعه انتخاب شدند. یک بیمار (۴٪) به‌علت عدم تمایل به کموتراپی از مطالعه خارج شد (نمودار ۱، جدول ۱).

رانیتیدین ۵۰ میلی‌گرم، آمپول کلرفنیرآمین ۱۰ میلی‌گرم و آمپول دکزامتازون ۱۶ میلی‌گرم ۳۰ دقیقه قبل از پکلی‌تاکسول قرار گرفتند. ضمناً درمان ضدتهوع به‌صورت آمپول گرانیسترون ۳ میلی‌گرم ۳۰ دقیقه قبل از هر روز کموتراپی به‌همراه کپسول اپریتانت در ۳ دوز روزانه (۱۲۵، ۸۰ و ۸۰ میلی‌گرم) تجویز گردید. همراه با تزریق سیس‌پلاتین، هیدراتاسیون طبق پروتکل موجود در بخش شیمی‌درمانی صورت گرفت. تزریق هر دوره شیمی‌درمانی با کنترل شمارش کامل گلبول‌های خونی، تست‌های عملکرد کبدی و محاسبه عملکرد فیلتراسیون کلیوی ( $GFR^1$ ) صورت پذیرفت. بسته به افزایش کراتینین و برآورد  $GFR$  و افزایش بیلی‌روبین و آنزیم‌های کبدی، دوز سیس‌پلاتین و پکلی‌تاکسول تعدیل می‌شد. معیارهای خروج بیماران از مطالعه شامل: کاهش بیش از ۱۰٪ دوز در رژیم شیمی‌درمانی توصیه شده، تأخیر در شیمی‌درمانی به‌علی هم‌چون لکوپنی بیش از ۲ هفته و بروز عوارض گرید ۴ یا گرید ۲ و ۳ برگشت‌ناپذیر بود.

پس از هر دوره شیمی‌درمانی، عوارض احتمالی از قبیل تهوع، استفراغ، نوتروپنی، ادم و نوروپاتی بررسی شد. میزان و گرید هر یک از عوارض فوق بر اساس کرایتریای تقسیم‌بندی عوارض (NCI CTCAE)<sup>۲</sup> (نسخه ۴) ثبت شد. همچنین معاینه دودستی و با اسپکولوم در هر دوره تکرار و ثبت گردید. پس از اتمام سه دوره شیمی‌درمانی مجدداً MRI لگن انجام شد. ۴-۶ هفته پس از تکمیل شیمی‌درمانی سوم، بیماران تحت عمل جراحی ورتهایم قرار گرفتند. بعد از آن در صورت نداشتن معیارهای پرخطر (مارژین مثبت، لنف نود لگنی درگیر یا پارامتر درگیر و یا وجود دو فاکتور از فاکتورهای: انوازیون استرومال عمقی، درگیری لنفوواسکولار، سایز بیشتر از ۴ سانتی‌متر)، سه دوره دیگر شیمی‌درمانی دریافت نمودند و مجدداً بیماران ویزیت و عوارض درمان ثبت گردید. در صورت داشتن معیارهای پرخطر، تحت درمان کموتراپی همزمان قرار گرفتند.

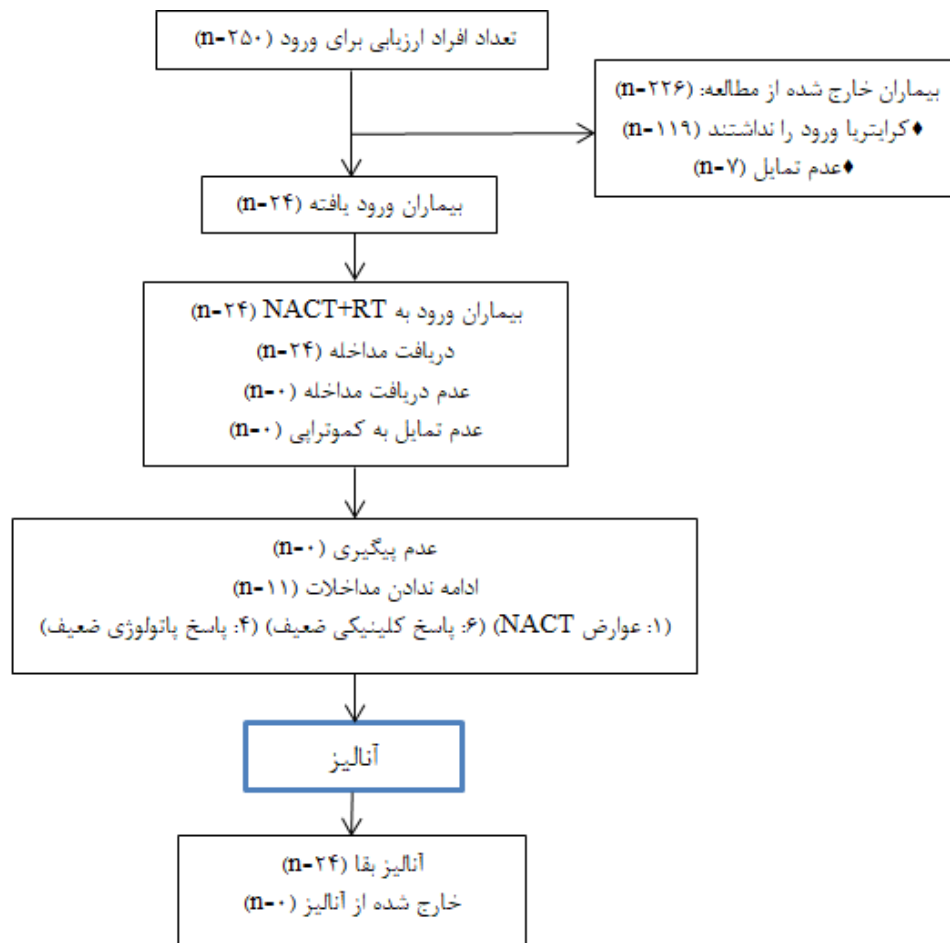
<sup>1</sup> Glomerular Filtration Rate

<sup>2</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

جدول ۱- خصوصیات زمینه‌ای بیماران در شروع مطالعه

متغیر	تعداد (درصد)
سن (سال)	کمتر یا مساوی ۵۰ (۵۴/۲) ۱۳ بیشتر از ۵۱ (۴۵/۸) ۱۱
نمره عملکرد	۰-۱ (۱۰۰) ۲۴ ۲-۳ (۰) ۰
گرید تومور*	گرید I (۱۷/۴) ۴ گرید II (۷۳/۹) ۱۷ گرید III (۸/۷) ۲
مرحله تومور	IB2 (۳۳/۳) ۸ IIA (۱۲/۵) ۳ IIB (۵۴/۲) ۱۳
درگیری پارامتر	معاینه (۵۴/۲) ۱۳ MRI لگن (۴۷/۱) ۸
درگیری لنف نود	(۸/۳) ۲
درگیری فورنیکس	(۲۰/۸) ۵

\*کل بیماران مطالعه ۲۴ نفر بوده‌اند.



نمودار ۱- نمودار CONSORT در خصوص فرآیند بیمارگیری

پاسخ پاتولوژیک کامل، نسبی و ضعیف پاتولوژی به ترتیب ۸ نفر (۰/۴۷/۱)، ۵ نفر (۰/۲۹/۴) و ۴ نفر (۰/۲۳/۵) گزارش گردید که باقی مانده تومور (۰/۵۲/۹)، مارژین درگیر (۰/۱۱/۸) و لنف نود درگیر (۰/۱۷/۶) بودند.

از ۱۳ بیماری که پروتکل درمان را کامل نمودند، یک نفر (۰/۵/۸) به دلیل عارضه تب و نوتروپنی و یک نفر (۰/۵/۸) به دلیل تهوع و استفراغ شدید حاضر به دریافت نوبت آخر کموتراپی نشدند و ۵ دوره دریافت کردند. عوارض آنمی و لکوپنی و ترومبوسیتوپنی و نارسایی کلیوی و نارسایی کبدی در بیماران مشاهده نشد (جدول ۲).

از ۲۴ بیمار مورد مطالعه، یک بیمار (۰/۴/۱) به علت عارضه تب و نوتروپنی درمان نئوادجوانت و تأخیر بیش از حد مجاز تحت کمورادیوتراپی قطعی قرار گرفت. در ضمن ۶ بیمار (۰/۲۵) نیز به علت پاسخ بالینی ضعیف به درمان تحت کمورادیوتراپی قطعی قرار گرفتند. میزان پاسخ کلینیکی با معاینه بالینی ۱۷ نفر (۰/۷۷/۲) گزارش گردید. در مجموع از ۲۴ بیمار، ۱۷ نفر (۰/۷۰) تحت عمل جراحی قرار گرفتند. به دنبال مشخص شدن پاتولوژی عمل، ۴ بیمار (۰/۲۳/۵) به علت پاسخ پاتولوژیک ضعیف، تحت کمورادیوتراپی ادجوانت قرار گرفتند. میزان

جدول ۲- فراوانی عوارض و گریه کموتراپی در بیماران مورد بررسی

عوارض	نوبت اول	نوبت دوم	نوبت سوم	نوبت چهارم	نوبت پنجم	نوبت ششم
درصد	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد	درصد
عوارض	۳۳/۳	۴۵/۵	۳۵	۴۲/۸	۳۰/۸	۱۸/۲
تهوع	۳-۴	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
	۵	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
استفراغ	۱-۲	۰/۰	۵/۰	۲۱/۴	۱۵/۴	۹/۱
	۳-۴	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
	۵	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
	۳-۴	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
	۵	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
نوتروپنی	۱-۲	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
	۳-۴	۴/۵	۰/۰	۰/۰	۷/۷	۰/۰
	۵	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
	۳-۴	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰
	۵	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰

پاتولوژیک کامل ۲ نفر (۰/۶۶/۷) بیماران stage IIA در مقابل ۱ نفر (۰/۳۳/۳) بیماران stage IB<sub>2</sub> و ۵ نفر (۰/۴۵/۵) بیماران stage IIB بود، هرچند که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنادار نبود (به ترتیب  $p=0/2$ ،  $p=0/7$ ). سن تأثیری بر میزان پاسخ به کموتراپی نئوادجوانت نداشت ( $p=0/8$ ) (جدول ۳).

یک نفر (۰/۵/۸) دچار عود لوکال شده و یک نفر (۰/۵/۸) به علت سپتی سمی فوت نمودند.

فراوانی پاسخ پاتولوژیک کامل در بیماران مبتلا به گریه بالاتر و تومور حجیم تر بیشتر بود. ۲ نفر (۰/۱۰۰) بیماران گریه III در مقابل ۱ نفر (۰/۵۰) بیماران گریه I پاسخ پاتولوژیک کامل داشتند. همچنین فراوانی پاسخ

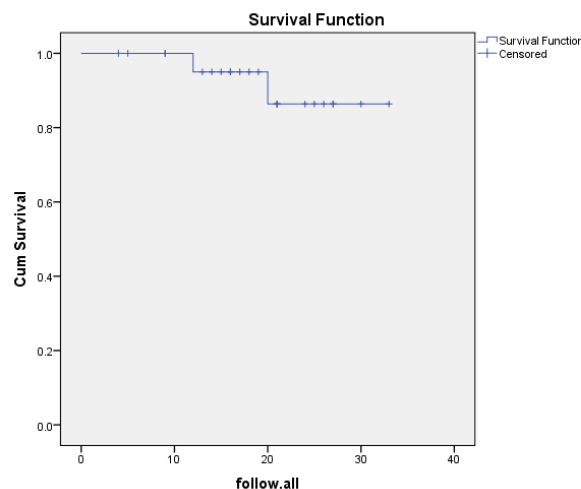
جدول ۳- مقایسه گروه سنی، گرید تومور و مرحله تومور آن در بیماران با و بدون پاسخ کامل پاتولوژیک

گروه	پاسخ نسبی یا عدم پاسخ (۹ نفر)		پاسخ کامل (۸ نفر)	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
متغیر	آزمون آماری			
	p=۰/۸			
سن (سال)	کمتر یا مساوی ۵۰	۴ (۵۰٪)	۴ (۵۰٪)	۵ (۵۵/۶٪)
	بیشتر از ۵۱	۴ (۴۴/۴٪)	۱ (۵۰٪)	۸ (۶۶/۷٪)
گرید تومور*	گرید I	۴ (۳۳/۳٪)	۱ (۵۰٪)	۰ (۰٪)
	گرید II	۲ (۱۰۰٪)	۱ (۳۳/۳٪)	۲ (۶۶/۷٪)
	گرید III	۱ (۳۳/۳٪)	۲ (۶۶/۷٪)	۱ (۳۳/۳٪)
مرحله تومور	IB2	۲ (۴۵/۵٪)	۱ (۳۳/۳٪)	۶ (۵۴/۵٪)
	IIA	۱ (۳۳/۳٪)	۲ (۶۶/۷٪)	۱ (۳۳/۳٪)
	IIB	۱ (۳۳/۳٪)	۲ (۶۶/۷٪)	۱ (۳۳/۳٪)

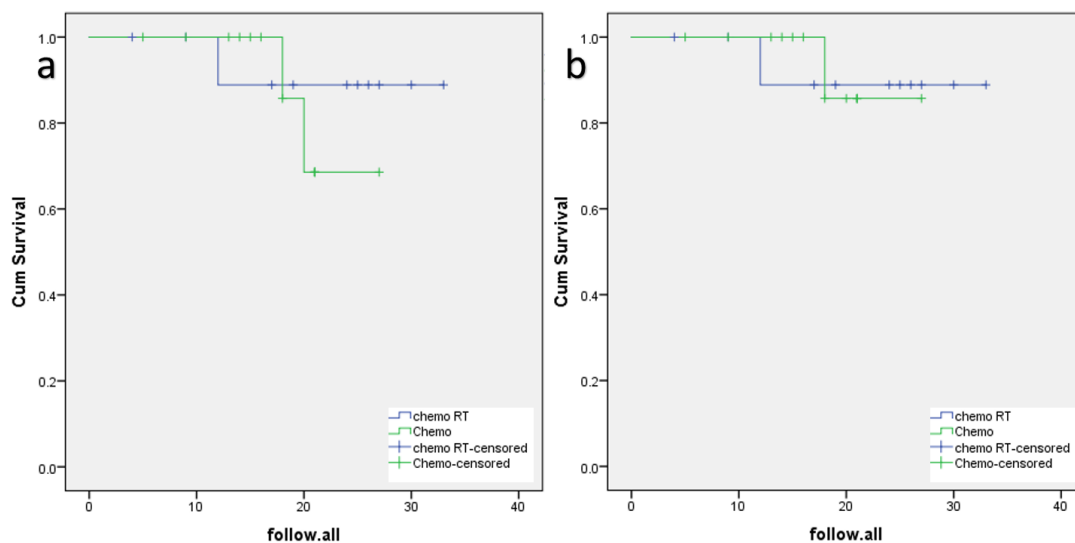
\* در گزارش پاتولوژی یک بیمار گرید تومور گزارش نشده بود.

۲. میانگین بقای کلی بیماران که با پروتکل این مطالعه درمان شدند (نئوادجوانت کموتراپی+ جراحی+ ادجوانت کموتراپی) (۱۳ بیمار) و بیماران که در بخشی از درمان رادیوتراپی دریافت نموده بودند (۱۱ بیمار) به ترتیب ۲۴/۵۱ ماه (۲۷/۳۹-۲۱/۶۳، CI: /۹۵) و ۳۰/۶۶ ماه (۳۴/۹-۲۶/۳۵، CI: /۹۵) گزارش گردید (p=۰/۵) (شکل ۳-ا). میانگین بقای بدون بیماری در بیماران که با پروتکل این مطالعه درمان شدند (نئوادجوانت کموتراپی+ جراحی+ ادجوانت کموتراپی)، ۲۵/۷۱ ماه (۳۴/۹۷-۲۶/۳۵، CI: /۹۵) و بیماران که در بخشی از درمان رادیوتراپی دریافت نموده بودند، ۳۰/۶۶ ماه (۳۴/۹-۲۶/۳۵، CI: /۹۵) گزارش گردید (p=۰/۹) (شکل ۳-ب).

از ۲۴ بیمار مورد مطالعه، ۱۹ نفر (۷۹٪) MRI اولیه جهت تأیید مرحله بالینی انجام دادند که از این تعداد، ۲ بیمار (۱۰/۵٪) درگیری لنف نود و ۱۰ بیمار (۵۲٪) درگیری پارامتر داشتند و یک مورد (۵٪) MRI نرمال بدون تومور گزارش گردید. از ۱۷ بیماری که تحت جراحی قرار گرفتند، ۹ نفر (۵۲٪) MRI قبل از جراحی انجام دادند که در ۳ مورد (۳۳٪) MRI نرمال و بدون تومور گزارش شد و از ۶ مورد (۶۷٪) گزارش بقایای تومورال، یک مورد (۱۶٪) درگیری پارامتر نیز گزارش گردید. ارتباط معناداری از نظر یافته‌های MRI اول شامل گزارش تومور و درگیری پارامتر و درگیری لنف نود با میزان پاسخ بالینی و پاسخ پاتولوژی مشاهده نشد. میانگین بقای کلی بیماران وارد شده به مطالعه (۲۴ بیمار) (۳۲/۲۶-۲۹/۳۸، CI: /۹۵) ۳۰/۸۲ ماه بود (شکل



شکل ۲- منحنی بقای کلی همه بیماران مطالعه



شکل ۳- منحنی بقای کلی (a) و بقای بدون بیماری (b) بیماران درمان شده با پروتکل مطالعه

## بحث

رویکرد درمانی ترجیحی در برخورد با بیمار مبتلا به سرطان سرویکس، رویکرد استفاده از یک روش درمانی به جای درمان‌های ترکیبی بوده که عمدتاً به صورت رادیوتراپی قطعی با یا بدون کموتراپی همزمان و یا در مراحل اولیه و به صورت انتخابی در موارد پیشرفته‌تر جراحی می‌باشد (۵، ۶). افراد جوان به دلیل تمایل به حفظ بارداری، علی‌رغم احتمال نیاز به رادیوتراپی ادجوانت، تمایل بیشتری به جراحی نشان می‌دهند که در موارد تومورهای حجیم، این امر امکان‌پذیر نمی‌باشد. کموتراپی نئوادجوانت در بیماران قابل جراحی که بر اساس ویژگی‌های تومور احتمال نیاز به درمان ادجوانت با رادیوتراپی را خواهند داشت، با کوچک کردن اندازه و پاسخ تومور نیاز به مدالیته رادیوتراپی را مرتفع خواهد کرد (۷). همچنین با استفاده از رویکرد شیمی‌درمانی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان سرویکس، احتمال از بین رفتن میکرومتاستازها و افزایش بالقوه ساخت عروق جدید تومورال و کاهش سلول‌های هیپوکسیک وجود دارد.

سودمندی استفاده از رویکرد درمانی کموتراپی نئوادجوانت و سپس جراحی در متآنالیز کاکرین با استفاده از شش کارآزمایی بالینی فاز III نشان داده شد (۸). در بروزرسانی اخیر متآنالیز در خصوص مقایسه کموتراپی نئوادجوانت و سپس جراحی با جراحی تنها در

در مطالعه حاضر از مجموع ۲۴ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس در مرحله IB2، IIA و IIB تحت درمان کموتراپی نئوادجوانت، ۱ بیمار به علت عوارض و ۷ بیمار به دلیل پاسخ ضعیف به درمان (در مجموع ۷ نفر) تحت کمورادیوتراپی قطعی قرار گرفتند. در نهایت ۱۷ بیمار تحت عمل جراحی ورتهایم قرار گرفته و در ادامه به علت پاسخ پاتولوژیک ضعیف تومور به درمان نئوادجوانت، ۴ بیمار کاندید کمورادیوتراپی همزمان ادجوانت شدند. تمام بیمارانی که از پروتکل مطالعه پیروی نکردند، تحت کمورادیوتراپی قرار گرفتند (۱۱ بیمار). میزان پاسخ کلینیکی ۱۷ نفر (۷۷/۲٪) و میزان پاسخ پاتولوژیک کامل به شیمی‌درمانی نئوادجوانت ۸ نفر (۴۷/۱٪) گزارش گردید. یک تمایل غیرمعنادار به بهبود بقای کلی و بقای بدون بیماری در بیمارانی که در بخشی از درمان تحت رادیوتراپی قرار گرفته بودند، در مقایسه با بیمارانی که طبق پروتکل مطالعه، کموتراپی نئوادجوانت+ جراحی+ کموتراپی ادجوانت دریافت کرده بودند، وجود داشت. فراوانی پاسخ پاتولوژیک کامل در بیماران مبتلا به گرید بالاتر و تومور حجیم‌تر بیشتر بود؛ هرچند که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنادار نبود. سن، تأثیری بر میزان پاسخ به کموتراپی نئوادجوانت نداشت. کموتراپی نئوادجوانت با عوارض زیادی همراه نبود.

بیماران مبتلا به سرطان سرویکس، مؤید نقش مؤثر کموتراپی نئوادجوانت عمدتاً در بهبود کنترل لوکال بود، ولی اغلب با بهبود بقای کلی همراهی نداشت (۷).

در خصوص نقش کموتراپی نئوادجوانت و سپس جراحی به‌عنوان درمان قطعی بیماران مبتلا به سرطان سرویکس در مقابل کمورادیوتراپی قطعی، تاکنون ارزیابی مدوتی انجام نشده است. در دهه اخیر دو کارآزمایی بالینی تصادفی شده فاز سه به مقایسه کمورادیوتراپی با درمان شیمی‌درمانی نئوادجوانت و سپس عمل جراحی پرداخته‌اند (EORTC Protocol 55994 و NCT00193739) که نتایج مطالعه دوم به تازگی منتشر شده است (۱۵). این کارآزمایی بالینی تصادفی شده فاز سه در خصوص مقایسه کمورادیوتراپی با شیمی‌درمانی نئوادجوانت و سپس عمل جراحی توسط گوپتا و همکاران (۲۰۱۸) به انجام رسیده و محققین در آن به بررسی بقای ۵ ساله بدون بیماری و بقای کلی بدون بیماری بیماران مبتلا به سرطان سرویکس stages IB2-IIB در بیماران تحت شیمی‌درمانی نئوادجوانت (۳ سیکل پکلی‌تاکسول و کربوپلاتین) و سپس عمل جراحی (هیستریکتومی رادیکال نوع III همراه با لنفادنکتومی دو طرفه و نمونه‌گیری از غدد لنفاوی تحتانی پارائورت) و یا در بیماران تحت شیمی‌درمانی همزمان با رادیوتراپی (تمام لگن و داخل حفره‌ای) پرداخته‌اند. نتایج نشان داد که بقای عاری از بیماری ۵ ساله در گروه کموتراپی نئوادجوانت به همراه جراحی و گروه کمورادیوتراپی به ترتیب ۶۹٪ و ۶۷٪ و بقای کلی ۵ ساله به ترتیب ۷۵٪/۴ و ۷۴٪/۷ بوده است. عوارض دیررس (۲۴ ماه و یا بیشتر) در گروه کموتراپی نئوادجوانت به همراه جراحی و گروه کمورادیوتراپی به ترتیب بر روی رکتوم (۲٪/۲ و ۳٪/۵)، مثانه (۱٪/۶ و ۳٪/۵) و واژن (۱۲٪ و ۲۵٪/۶) بوده است. این مطالعه در نهایت نتیجه گرفته است که بقای بدون بیماری مبتلایان به سرطان سرویکس stages IB2-IIB با روش درمانی کمورادیوتراپی همزمان نسبت به کموتراپی نئوادجوانت و جراحی رادیکال برتری دارد (۱۵).

در خصوص سود بقاء، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که رویکرد درمانی کموتراپی نئوادجوانت و سپس جراحی با

بهبود بقای بدون بیماری همراهی ندارد. همراستا با نتایج مطالعه حاضر در اغلب مطالعات انجام شده در این زمینه نیز در مقایسه با رویکرد جراحی تنها و هم در مقایسه با کمورادیوتراپی قطعی، به نظر رویکرد کموتراپی نئوادجوانت و جراحی با سود بقاء همراهی ندارد و صرفاً در برخی از مطالعات با بهبود بقای بدون بیماری همراهی داشته است.

میزان پاسخ بالینی در بیماران مطالعه حاضر بعد از سه نوبت شیمی‌درمانی با پکلی‌تاکسول (۱۳۵ میلی‌گرم به ازای هر واحد متر مربع بدن) و سیس‌پلاتین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر واحد متر مربع بدن انفوژیون ۲۴ ساعته) هر ۳ هفته برابر ۷۷٪/۲ (۱۷ نفر) گزارش گردید. در مطالعه کاتسوماتا و همکاران (۲۰۱۳) با استفاده از رژیم BOMP (سیس‌پلاتین و بلئومایسین روز ۵-۱، وینکریستین و میتومایسین روز ۵ هر سه هفته) میزان پاسخ کلینیکی ۶۷٪، در مطالعه سردی و همکاران (۱۹۹۷) با استفاده از VBP (وینکریستین و بلئومایسین روز ۳-۱، سیس‌پلاتین هر ۱۰ روز) میزان پاسخ کلینیکی ۸۴٪ و در مطالعه ادی و همکاران (۲۰۰۷) با استفاده از رژیم VP (وینکریستین و سیس‌پلاتین هر ۱۰ روز) میزان پاسخ بالینی، ۵۲٪ گزارش شد (۱۶، ۹، ۱۳). در مطالعه پارک و همکاران (۲۰۰۹) که پروتکل درمان نئوادجوانت آن‌ها مشابه مطالعه حاضر و با استفاده از پکلی‌تاکسول و سیس‌پلاتین بود (تجویز غیر انفوژیون و با دوز کمتر هر ۱۰ روز)، میزان پاسخ بالینی ۷۲٪/۱ گزارش گردید (۱۷). همان‌طور که مشخص می‌باشد، میزان پاسخ‌دهی مختلفی در رژیم‌های دارویی و روش‌های تجویز متفاوت مشاهده می‌شود. در متآنالیزی که در سال ۲۰۰۳ با استفاده از ۲۱ کارآزمایی مهم این حیطه صورت گرفت، مشخص شد که علی‌رغم ناهمگونی بین مطالعات مختلف، زمان‌بندی تجویز داروهای شیمی‌درمانی و همچنین شدت دوز استفاده شده، عامل بسیار مهمی در تعیین سودمندی رویکرد درمانی کموتراپی نئوادجوانت بوده‌اند (۱۸).

در مطالعه حاضر از مجموع ۱۷ بیمار تحت عمل جراحی، ۲۳٪/۵ بیماران به‌علت فاکتورهای خطر کاندید کمورادیوتراپی همزمان ادجوانت شدند. میزان نیاز به



با در نظر گرفتن ملاحظات اخلاقی مطرح شده از سوی کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد نسبت به حذف آن اقدام گردید. محدودیت دیگر مطالعه حاضر، حجم نمونه اندک مطالعه بود که با توجه به ریزش صورت پذیرفته در طی مطالعه، تعمیم نتایج حاصل از آن با مشکل مواجه بود. محدودیت دیگر مطالعه، عدم انجام معاینه بالینی در طول درمان توسط یک پزشک بود.

### نتیجه گیری

پروتکل شیمی درمانی نئوادجوانت در بیماران مبتلا به سرطان سرویکس پیشرفته موضعی با عوارض زیادی همراه نیست و حدود نیمی از بیماران پاسخ پاتولوژیک کامل داشتند، اما نسبت به کمورادیوتراپی استاندارد با سود بقای قابل ملاحظه‌ای همراه نبود. پیشنهاد می‌شود که بررسی طولانی مدت بیماران مطالعه حاضر به همراه یک مطالعه کوهورت جهت مقایسه با نتایج درمان کمورادیوتراپی قطعی و یا سایر رویکردهای درمانی صورت پذیرد و گروه‌های هدف مناسب مانند افراد جوان با تمایل به حفظ باروری انتخاب شوند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از اساتید بزرگوار رادیوتراپی و انکولوژی و جراحی انکولوژی زنان و همکاران بخش رادیوتراپی و بیماران عزیز که در این طرح همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

درمان ادجوانت بعد از شیمی درمانی نئوادجوانت و جراحی در مطالعات کاتسوماتا و همکاران (۲۰۱۳) وادی و همکاران (۲۰۰۷) به ترتیب ۵۸٪ و ۴۵٪ گزارش شد که به مراتب بالاتر از مطالعه حاضر بود. از سوی دیگر در مطالعه پارک و همکاران (۲۰۰۹) میزان تجویز درمان ادجوانت ۲۳/۲٪ بود که با نتایج مطالعه حاضر شباهت داشت و هر دو مطالعه پروتکل شیمی درمانی مشابه داشتند. تفاوت در پروتکل‌های درمانی و میزان پاسخ به دنبال آنها، یکی از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار در این زمینه بود (۱۳، ۱۶، ۱۷).

در این مطالعه با وجود پاسخ پاتولوژیک کامل در حدود نیمی از بیماران، کموتراپی نئوادجوانت نسبت به کمورادیوتراپی استاندارد با سود بقای قابل ملاحظه‌ای همراه نبود. شاید اندیکاسیون‌های فعلی مورد استفاده جهت تعیین نیاز به درمان رادیوتراپی ادجوانت (در زمانی که بیمار به عنوان خط اول درمان تحت جراحی قرار می‌گیرد) از کارایی مناسب در پروتکل درمانی شیمی درمانی نئوادجوانت برخوردار نباشند. بیمارگیری مطالعه EORTC Protocol 55994 تا سال ۲۰۱۹ ادامه دارد و نتایج این کارآزمایی بالینی در کنار نتایج مطالعه تازه منتشر شده NCT00193739 مطمئناً در پاسخ بهتر به پرسش ما در ارتباط با اثربخشی و عوارض کمونئوادجوانت مؤثر خواهد بود.

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. یکی از مهم‌ترین نقاط ضعف مطالعه حاضر، عدم وجود گروه کنترل بود که

### منابع

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5):E359-86.
2. Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: emerging technologies and policy choices. *World J Clin Oncol* 2015; 6(6):281-90.
3. Yang Z, Chen D, Zhang J, Yao D, Gao K, Wang H, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: a randomized multicenter study. *Gynecol Oncol* 2016; 141(2):231-9.
4. Osman M. The role of neoadjuvant chemotherapy in the management of locally advanced cervix cancer: a systematic review. *Oncol Rev* 2014; 8(2):250.
5. Jewell EL, Smrka M, Broadwater G, Valea F, Davis DM, Nolte KC, et al. Utility scores and treatment preferences for clinical early-stage cervical cancer. *Value Health* 2011; 14(4):582-6.
6. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl 4):iv72-83.
7. Ryzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD007406.
8. Ryzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD007406.

9. Sardi JE, Giaroli A, Sananes C, Ferreira M, Soderini A, Bermudez A, et al. Long-term follow-up of the first randomized trial using neoadjuvant chemotherapy in stage Ib squamous carcinoma of the cervix: the final results. *Gynecol Oncol* 1997; 67(1):61-9 .
10. Napolitano U, Imperato F, Mossa B, Framarino ML, Marziani R, Marzetti L. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (Ib-IIIb): a long-term randomized trial. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24(1):51-9 .
11. Cai HB, Chen HZ, Yin HH. Randomized study of preoperative chemotherapy versus primary surgery for stage IB cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32(3):315-23 .
12. Katsumata N, Yoshikawa H, Hirakawa T, Saito T, Kuzuya K, Fujii T, et al. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102). *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl):5013 .
13. Eddy GL, Bundy BN, Creasman WT, Spirtos NM, Mannel RS, Hannigan E, et al. Treatment of ("bulky") stage IB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2007; 106(2):362-9 .
14. Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3):308-15 .
15. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri S, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(16):1548-55 .
16. Katsumata N, Yoshikawa H, Kobayashi H, Saito T, Kuzuya K, Nakanishi T, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102). *Br J Cancer* 2013; 108(10):1957-63 .
17. Park DC, Suh MJ, Yeo SG. Neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(5):943-7 .
18. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer* 2003; 39(17):2470-86.