

درمان کانسر سرویکس: روش‌های متداول و نوین

دکتر شیوا وحیدی*

چکیده :

زمینه و هدف: سرطان سرویکس در دنیا دومین کانسر شایع و در بعضی از کشورهای در حال پیشرفت شایع‌ترین کانسر خانم‌ها می‌باشد. درمان در مراحل اولیه بیماری شامل جراحی یا کمورادیوتراپی بوده که هر دو نتایج یکسانی دارند. در حال حاضر درمان استاندارد در موارد پیشرفته‌ی بیماری کمورادیوتراپی می‌باشد. برای بهبود نتایج درمانی در موارد پیشرفته، سایر راه‌های درمانی نیز تحت بررسی می‌باشند که از جمله آن‌ها استفاده از شیمی درمانی نئوآدجوانت قبل از جراحی، استفاده از کمورادیوتراپی قبل از جراحی، استفاده از سایر داروهای حساس کننده به رادیوتراپی به تنهایی یا همراه با cisplatin و بالاخره استفاده از عوامل بیولوژیک همراه با رادیوتراپی را می‌توان نام برد. در مقاله فعلی راجع به انواع روش‌های رایج در درمان کانسر سرویکس و روش‌های تحت بررسی در این زمینه توضیح داده شده است.

واژه‌های کلیدی: کانسر سرویکس، کمورادیوتراپی، جراحی رادیکال، شیمی درمانی نئوآدجوانت.

زمینه و هدف

۱۰۰,۰۰۰ (مورد) انسیدانس آن پایین است. در اردبیل شیوع ۰,۴ در ۱۰۰,۰۰۰ مورد برایش ذکر شده است. نسبت مورتالیتی به انسیدانس حدود ۵۵٪ ذکر شده. از طرفی در کشورهای پیشرفته علاوه بر انسیدانس پایین این بیماری، بیشتر موارد کانسر سرویکس در مراحل اولیه یا پیش سرطانی قابل تشخیص است که با روش‌های متداول درمانی ۱۰٪ قابل علاج می‌باشد. ولی در کشورهای در حال پیشرفت ۸۰٪ از موارد بیماری در مرحله پیشرفته قابل تشخیص می‌باشد که علیرغم پیشرفتهای درمانی همچنان پیش‌آگهی مناسبی ندارند. این تفاوت‌ها به علت تفاوت در عوامل اقتصادی-اجتماعی، آرایه خدمات بهداشتی و تفاوت‌های رفتاری می‌باشد و علاوه بر آن دیده شده که کانسر سرویکس از ناحیه‌ای به ناحیه دیگر دارای تظاهرات بیولوژیک متفاوتی می‌باشد که این نشان‌دهنده انواع متغیر HPV در نقاط مختلف است.^۲ به عنوان مثال در یک بررسی در مکزیک که دارای انسیدانس بالای کانسر سرویکس می‌باشد (۵۰ در ۱۰۰,۰۰۰ مورد) نوع HPV16 Acian- American (AA) که با ریسک آنکوژنیک بالاتری نسبت به نوع E (European) همراه می‌باشد در این ناحیه شایع تر است. پروگنوز کانسر سرویکس

سرطان سرویکس در دنیا دومین سرطان شایع خانم‌ها و دومین عامل مرگ در اثر سرطان را شامل می‌شود و در برخی از کشورهای در حال پیشرفت شایع‌ترین کانسر خانم‌ها می‌باشد.^۱ علی‌رغم وجود تست‌های اسکرینینگ برای تشخیص زودرس بیماری در مرحله پیش سرطانی به عنوان یک معضل بهداشت جهانی مطرح شده است. اپیدمیولوژی کانسر سرویکس وابسته به استاندارد زندگی افراد در جمعیت‌های مختلفه بوده، به طوری که ۸۰٪ از موارد جدید کانسر سرویکس و مرگ‌های ناشی از آن در کشورهای در حال پیشرفت مشاهده می‌شود و برعکس در کشورهای پیشرفته و صنعتی به علت استفاده گسترده و منظم از تست‌های اسکرینینگ در عرض ۵۰ سال اخیر انسیدانس این کانسر ۸۰٪ کاهش یافته^۲ و انسیدانس ۱۴/۵ در ۱۰۰,۰۰۰ مورد برایش ذکر شده است. ولی قبل از استفاده از تست پاپ اسمیر از سال‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ انسیدانس این بیماری در اروپا، امریکای شمالی، استرالیا، نیوزلند مثل کشورهای در حال پیشرفت بوده است. به عنوان مثال در دومین نشست بین‌المللی در امریکا انسیدانس ۳۸ در ۱۰۰,۰۰۰ مورد برایش ذکر شده است. در نواحی غرب آسیا (۵/۸ در ۱۰۰,۰۰۰ مورد) و چین (۶/۸ در

بیمار که تحت تراکلکتومی رادیکال با لنفادنکتومی واقع شده اند میزان عود ۵٪ و میزان حاملگی ۷۸-۴۱٪ گزارش شده است.

بیماری پیشرفته

مرحله پیشرفته شامل stage IB2 تا IVA می باشد. درمان استاندارد که مورد توافق همگانی باشد برای این بیماران وجود ندارد و علی رغم پیشرفت های درمانی پروگنوز این بیماران همچنان در سطح پایینی باقی مانده است. تا سال ۱۹۹۸ برای درمان موارد پیشرفته کارسینوم سرویکس از رادیوتراپی به تنهایی استفاده می شد که با استفاده از این روش در عرض مدت ۴۰ سال پروگنوز بیماری تغییری نیافته بود، تا این که در سال ۱۹۹۹ NCI طبق هشدار همگانی اعلام داشت که در تمام مواردی که از رادیوتراپی در کانسر سرویکس استفاده می شود، استفاده توأم از شیمی درمانی نیز ضروری است که این بر اساس نتایج ۵ مطالعه بزرگ Randomized بود که نشان می داد با استفاده از این روش OS و PFS افزایش می یابد. نتیجه این ۵ مطالعه نشان می داد که میزان عود بیماری حدود ۵۰٪ و ریسک مرگ ۳۰-۵۰٪ کاهش می یابد. بر این اساس در حال حاضر درمان استاندارد برای موارد پیشرفته ی کانسر سرویکس یا به عنوان ادجوانت تراپی در موارد بیماران با ریسک بالا بعد از عمل کمورادیوتراپی می باشد.^۶ با این وجود تعدادی از افرادی که تحت درمان با کمورادیوتراپی واقع می شوند دچار بیماری پایداریا پیش رونده بوده و با توجه به عوارض ناشی از رادیوتراپی و وجود مواردی که بعد از درمان دچار عود می شوند که گهگاهی با عودهای سیستمیک همراه می باشد و مسائلی که در رابطه با درمان عود پیش می آید سبب شد که سایر روش های درمانی مورد تحقیق واقع شود که از جمله آنها استفاده از شیمی درمانی نئوآدجوانت می باشد.^۷

شیمی درمانی نئوآدجوانت

استفاده از شیمی درمانی به عنوان خط اولیه درمانی در کانسر سرویکس اولین بار توسط Friedlander در سال ۱۹۸۳ پیشنهاد شد^۸ از آن زمان در مطالعات متعددی این روش مورد آزمایش واقع شده است. از نظر تئوری استفاده از شیمی درمانی نئوآدجوانت قبل از درمان اصلی دارای مزایایی است که از جمله آنها این است که حجم تومور کاهش یافته و سبب می شود که تومورهای غیرقابل عمل مبدل به تومورهای قابل عمل بشوند، میکرومتاستازها درمان شده و به این ترتیب مانع ایجاد عود بیماری می شود. تعداد زیادی از بیماران نیاز به ادجوانت تراپی با رادیوتراپی نداشته و سبب حفظ تخمدان ها می شود دیگر

وابسته به وسعت درگیری بیماری در زمان تشخیص می باشد. در مراحل اولیه سروایول، ۹۰٪ می باشد ولی در ۲۰-۱۵٪ از بیماران با مرحله اولیه در زمان عمل، انتشار به غدد لنفاوی، درگیری پارامتر یا مارژین مثبت دیده می شود و زمانی که یکی از این فاکتورها یا بیشتر وجود داشته باشد شانس زنده ماندن ۵ ساله به ۷۰-۵۰٪ افت می نماید و زمانی که بیماران به علت این ریسک فاکتورها تحت رادیوتراپی واقع می شوند ۴۰٪ امکان عود بیماری وجود دارد.^۹ سروایول بیماران بر اساس stage بیماری متفاوت است ولی stage تنها عامل موثر در پروگنوز نیست. بلکه عواملی مثل حجم تومور، گرید، نوع هیستولوژیک، انتشار لنفاوی-عروقی نیز جزء عوامل موثر در پروگنوز می باشد. میزان متاستازهای دور دست نیز با افزایش stage بیماری افزایش می یابد در stage IA ۳٪ و در stage IVA به ۷۵٪ می رسد.

درمان در مراحل اولیه (I)

بیماری لوکال شامل Stage IA تا IIA می باشد (منهای IB2، IIA bulky) که در این موارد از درمان جراحی یا کمورادیاسیون هر دو می توان به کار برد که نتیجه درمان با هر دو مورد یکسان است.

Stage IA1

در این مرحله از درمان با کونیزاسیون به تنهایی در صورتی که مارژین تومور درگیر نباشد یا هیستریکتومی ساده می توان به کار برد. در صورتی که درگیری LVSI وجود داشته باشد لنفادنکتومی لگنی توصیه می شود. بعد از عمل در صورتی که مارژین مثبت یا درگیری پارامتریوم، یا غدد لنفاوی گرفتار وجود داشته باشد از کمورادیاسیون بعد از عمل استفاده می شود.

Stage IA2

در این مرحله از کونیزاسیون یا تراکلکتومی در خانم های جوان، یا رادیکال هیستریکتومی در سایر افراد می توان به کار برد. انجام لنفادنکتومی لگنی ضروری می باشد.

Stage IB1

در این موارد می توان از روش جراحی یا رادیوتراپی یا رادیو-جراحی به کار برد. درمان استاندارد در این مورد شامل رادیکال هیستریکتومی و لنفادنکتومی لگنی می باشد. در خانم های جوان از درمان کنسرواتیو که شامل رادیکال تراکلکتومی می باشد در صورتی استفاده می شود که بیشترین قطر تومور ۲ سانتی متر باشد، بدون درگیری فضای لنفاوی-عروقی و بدون درگیری غدد لنفاوی. در یک بررسی شامل ۵۳۸

Table- 1: FIGO staging

0	Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
I	Cervical carcinoma confined to the uterus; invasive carcinoma diagnosed by microscopy
IA	All macroscopically visible lesions even with superficial invasion are stage IB
IA1	Stromal invasion ≤ 3.0 mm in depth and ≤ 7.0 mm in horizontal spread
IA2	Stromal invasion > 3.0 mm and ≤ 5.0 mm with a horizontal spread ≤ 7.0 mm
IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than IA2
IB1	Clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension
IB2	Clinically visible lesion > 4.0 cm in greatest dimension
II	Tumour beyond the uterus but not to pelvic wall or to lower third of the vagina
IIA	without parametrial extension
IIA1	clinically visible lesion ≤ 4.0 cm in greatest dimension
IIA2	clinically visible lesion > 4.0 cm in greatest dimension with parametrial extension
IIB	with parametrial extension
III	Tumour extends to pelvic wall and/or involves lower third of the vagina and/ or with hydronephrosis or nonfunctioning kidney
IIIA	Tumour involvement of the lower third of the vagina without extension to the pelvic wall
IIIB	Tumour extension to the pelvic wall and/ or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney
IVA	Tumour involvement of rectal and/or bladder mucosa and/or extends beyond true pelvis
IVB	Distant metastasis

حساسیت به رادیوتراپی مثل paclitaxel^{۱۳} یا topotecan به تنهایی یا از همراهی cisplatin با سایر داروهای حساس کننده به رادیوتراپی استفاده شود. که یکی از این ترکیبات استفاده از cisplatin با topotecan به صورت هفتگی و دیگری همراه با gemcitabine می باشد که مطالعات صورت یافته در این زمینه نیز موفقیت آمیز بوده اند.^{۱۵}

کمواد یاسیون به دنبال شیمی درمانی نئوادجوانت

تومورهایی که نسبت به شیمی درمانی پاسخ دهی ندارند، نسبت به رادیوتراپی نیز مقاوم می باشند. ولی در مورد کمواد یاسیون این مسئله صدق نکرده و دیده شده که بیمارانی که نسبت به شیمی درمانی پاسخ دهی ندارند، ممکن است که با دریافت کمواد یاسیون پاسخ دهی داشته باشند که این مسئله در مطالعه ای که توسط Gonzalez و همکاران داشته اند، نشان داده شده به طوری ۱۴ بیماری که پاسخ دهی نسبت به شیمی درمانی با cisplatin و gemcitabine نداشته اند، بعد از دریافت کمواد یاسیون تمامی بیماران به جز یک مورد دچار پاسخ کامل کلینیکال شده و از بین آن ها فقط دو مورد عود دیده شد و

این که پاسخ به شیمی درمانی به عنوان یک فاکتور پیش گوئی کننده است.

شیمی درمانی نئوادجوانت قبل از رادیوتراپی

در متآنالیزی که توسط Tierney و همکاران در سال ۲۰۰۳ صورت یافته نشان داده شده که استفاده از این روش قبل از رادیوتراپی فایده ای ندارد حتی در بعضی از مطالعات اثرات منفی نیز داشته است.^۹ ولی در مطالعاتی که از دوز cisplatin بیشتر از 25mg/m^2 در هفته یا به فواصل کمتر از ۱۴ روز استفاده شده است این روش سبب افزایش طول عمر بیماران شده است ولی با دوز کمتر cisplatin و فواصل بیشتر طول عمر کاهش می یابد علت این مسئله افزایش رشد دوباره سلول های تومورال که نسبت به رادیوتراپی مقاوم شده اند و طولانی شدن مدت درمان ذکر شده است.

شیمی درمانی نئوادجوانت قبل از عمل جراحی

در متآنالیز انجام شده در این زمینه توسط Tierney این روش سبب افزایش OS به میزان مطلق ۱۴٪ شده است. ولی همچنان این روش به عنوان روش استاندارد مورد قبول واقع نشده که مهم ترین علت آن این است که در متآنالیز صورت یافته شیمی درمانی قبل از عمل جراحی با رادیوتراپی به تنهایی مقایسه شده در حالی که روش استاندارد پذیرفته شده امروزی کمواد یاسیون می باشد که در حال حاضر در مطالعه EORTC 55994 این دو روش به صورت Randomized با یکدیگر مقایسه شده که نتایج آن هنوز اعلام نشده و با اعلام نتایج این مطالعه ممکن است تحولی در درمان موارد پیشرفته کانسر سرویکس صورت بگیرد.

استفاده از کمواد یوتراپی قبل از جراحی

استفاده از این روش در مورد برخی از تومورها از قبیل سارکوم پیشرفته اندام ها، کانسر رکتوم، مری و ریه متداول است. در مورد کانسر سرویکس نیز در چندین مطالعه استفاده از این روش با نتایج موفقیت آمیزی همراه بوده است.^{۱۰،۱۱} در مطالعات متعدد نشان داده شده که استفاده از کمواد یوتراپی قبل از عمل جراحی سبب افزایش پاسخ پاتولوژیک کامل تومور شده که این یکی از عوامل مهم در پیش آگهی بیماری می باشد.^{۱۲}

کمواد یاسیون با استفاده از سایر داروهای حساس کننده به رادیوتراپی

یکی دیگر از راه هایی که برای افزایش موفقیت درمانی پیشنهاد شده این است که از سایر داروهای افزایش دهنده

تومورها از قبیل کانسر کولون، ریه، پستان، تخمدان استفاده از این دارو مورد بررسی واقع شده و کاربرد دارد. استفاده از این دارو در کانسر سرویکس نیز در موارد stage IVB یا موارد عود یا پایدار بیماری مورد بررسی واقع شده و در مطالعات مختلف با نتایج رضایت بخشی همراه بوده است.^{۱۷}

سایر فاکتورهای رشد در این زمینه EGF می باشد. EGFR در برخی از تومورها از قبیل کانسر ریه، کولورکتال، سر و گردن افزایش می یابد. در مورد کانسر سرویکس نیز در ۸۵٪ از موارد بالا رفته که افزایش آن با پروگنوز بدتر و stage بالاتر بیماری همراه می باشد. استفاده از cetuximab همچنان که در تومورهای مثل سرگردن در نوع اسکواموس آن همراه با رادیوتراپی کاربرد موفقیت آمیز دارد^{۱۸} در کانسر سرویکس نیز می تواند کاربرد داشته و در مطالعات متعددی به صورت مونوتراپی یا همراه با cisplatin در موارد عود یا همراه با رادیاسیون در درمان موارد اولیه بیماری مورد تحقیق و بررسی واقع شده و نتایج موفقیت آمیزی به همراه داشته است.

هیچ کس از موارد مرگ در اثر عود لوکال نبوده است.^{۱۶} استفاده از روش کمورادیاسیون به دنبال شیمی درمانی نئوادجوانت در مورد برخی از تومورها از قبیل کانسر حنجره، ریه، سر و گردن مورد کاربرد داشته و با نتایج موفقیت آمیز همراه بوده است.

استفاده از عوامل بیولوژیک بر علیه رسپتورهای خاص

پدیده آنژیوژنز که شامل تولید عروق خونی جدید در نواحی رشد بافت های جدید می باشد، یک پدیده فیزیولوژیک نرمال است که در مواردی مثل ترمیم زخم یا رشد جنین مشاهده می شود. این پدیده در موارد گسترش توده تومورال نیز اتفاق می افتد. یکی از عوامل ایجاد آنژیوژنز VEGF-A می باشد. افزایش mRNA این فاکتور در سلول های بدخیم کانسر سرویکس مشاهده شده است. Bevacizumab که یک آنتی بادی بر علیه VEGF-A می باشد اولین دارویی بود که در USA به عنوان یک داروهای آنتی آنژیوژنیک معرفی شد و در بسیاری از

Abstract:

Cervical cancer treatment: current and future modalities

Vahidi Sh. MD^{*}

Introduction & Objective: Worldwide cervical cancer is the second most common malignancy and the most prevalent malignancy in many developing countries in women. Radical surgery or chemoradiation can be curative for the majority of patients with early-stage disease and for LACC concomitant chemoradiation represents the standard today. However there are some other modalities to improve the prognosis in these patients of which neoadjuvant chemotherapy or preoperative chemoradiation currently are under investigation other modalities is to add other radiosensitizers as well as using cisplatin plus other radiosensitizers such as gemcitabine or the use of biological agents to current radiotherapy and cisplatin schedules. This article will review the current and future treatment modalities in cervical cancer.

Key Words: *Cervical cancer, radical surgery chemoradiation, neoadjuvant therapy.*

^{*} *Fellowship Gynecology Oncology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences.*

References:

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002; *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
2. Parkin M, Bray F. The burden of HPV- related cancer. *Vaccine* 2006; 24(supp 3): s 11-25.
3. Lasas L, Glavon SC, Ordones RM et al. Asian-American variants of HPV have extensive mutations in the E2 gene and are highly amplified in cervical carcinoma *Int J cancer* 1999; 83:449-455.
4. Poveda A, Gongalez- Martin A. Multimodality treatment in locoregional gynecological cancer: cervical cancer treatment update. *Annals of oncology* 2008; 19(supp 7): vii70-vii76.
5. Haeie-Meder et al. cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines diagnosis treatment and follow-up. *Ann of oncol* 2010; 21(supplement 5): v37-v39.
6. Trimble EL, Gius D, Harlan LC. Impact of NCI clinical announcement upon use of chemoradiation for women with cervical cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 no 185 (June 20 supplement): 5537.
7. Nicoletta C, Michelle P. Critical review of NAC followed by surgery for LACC review article. *Int J Gynecol cancer* 2010; 20: S47- S48.
8. Friedlander M, Kate S.B, et al. cervical carcinoma: a drug responsive tumor-experience with combined cisplatin, vinblastine and bleomycin therapy. *Gynecol oncol* 1983; 16: 275-281.
9. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer. Meta-analysis collaboration. Neoadjuvant CT for LACC: a systematic review and metaanalysis of individual patient data from 21 randomized trails. *Eur J cancer* 2003; 39:2470-2486
10. Mancuso S, Smanitto D, Benedutti Panci, et al. phase I-II trial of preoperative chemoradiation in LACC. *Gynecol oncol* 2000; 78:324-328.
11. Resbeut M, Cowen D, Viens P, et al. concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecol oncol* 1994; 54:68-75.
12. Candelaria M, Jose chanona vilchis J, Cetira L. et al. prognostic significance of pathological response after NAC or chemoradiation for LACC *Int semin Sur oncol* 2006;3:3.
13. Cerotta A, Gardan G, Cavina R: et al. Concurrent radiotherapy and weekly paclitaxol for locally advanced or recurrent squamous cell carcinoma of uterine cervix. A pilot study with intensification of dose. *Eur J Gynecol oncol* 2002;23:115-119.
14. Duntoncy, King SA, Neufeld J, et al. phase I study of topotecan and radiation therapy in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85:185-187.
15. Zarba J, Jaremtchuk A, Cedaro M, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in LACC. *Proc ASCO* 2001; 20:206a(abstr 822).
16. Duenas-Gonzalez A, Mota A, Lopez- graniel C, et al. the advantages of concurrent chemoradiation after NAC for LACC. *Arch Med Res* 2002; 33:201-202.
17. Lyndsay J Will mott and Bradely j Monk. Cervical cancer therapy: current, future and antiangiogenesis targeted treatment expert *Rev. anticancer ther* 2009;9(7):895-903.
18. Tierney J.F., Vale C, Symonds P., Concomitant and NAC for cervical cancer. *Clin oncol* 2008;20:401-416.