

بررسی عوارض و نتایج حاصل از شیمی درمانی با سیس پلاتین و جسمیتایین هم‌زمان با رادیوتراپی در کانسر پیشرفته سرویکس

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۴/۰۱

چکیده

زمینه و هدف: در طی ۸۰ سال گذشته، رادیوتراپی یک درمان استاندارد برای موارد پیشرفته کانسر سرویکس به شمار می‌رفته است. بر اساس تعداد زیادی از مطالعات فاز سه در دهه گذشته، رادیوتراپی هم‌زمان با داروی سیس پلاتین هفتگی به عنوان درمان استاندارد موارد پیشرفته درآمده است. علی‌رغم درمان‌های جدید در کانسر سرویکس هنوز این کانسر با موارد عود لوکال و متاستاز بالای همراه است و مطالعات متعددی درباره اضافه کردن جسمیتایین به درمان کمورادیاسیون استاندارد انجام شده است. داروی جسمیتایین یک داروی آنتی‌متاپولیت جدید است، این دارو به عنوان دارویی حساس‌کننده به اشعه قوی همراه با رادیوتراپی در مطالعات مختلف در کانسر سرویکس استفاده شده است. روشن بررسی^۱ ۳۰ بیمار مبتلا به کانسر پیشرفته سرویکس (Stage IB2-IVA) در حد فاصل شهریور ۸۸ لغایت شهریور ۸۹ که به درمانگاه رادیوتراپی - انکولوژی بیمارستان امام خمینی مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. جسمیتایین با دور هفتگی $60\text{mg}/\text{m}^2$ و بدنبال آن داروی سیس‌پلاتین هفتگی $35\text{mg}/\text{m}^2$ به صورت داخلی وریدی هم‌زمان با رادیوتراپی لگن تجویز شد. یکماه و سه‌ماه پس از اتمام درمان، بیماران از نظر عوارض و از نظر پاسخ به درمان بررسی شدند. یافته‌ها: در ۳۰ بیمار مورد مطالعه میانگین سنی $58/13 \pm 11/83$ سال (حداکثر ۲۹ سال و حداقل ۷۸ سال) و در معاینه سه ماه بعد میزان پاسخ کامل $73/3\%$ و پاسخ نسبی $26/7\%$ بود. در بررسی انمی گردید سه در 10% ، لکوپنی گردید سه در 10% و ترومبوسیتوپنی گردید سه در $3/3\%$ بیماران حین درمان مشاهده شد. نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج گرفته شده در این تحقیق به خصوص در مرحله 2B مطالعات تکمیلی فاز دو و سه درباره کمورادیاسیون با جسمیتایین توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: کانسر سرویکس، جسمیتایین، رادیوتراپی.

* فرناز آموزگار هاشمی*

احسان حامد اکبری

بیتا کلاچچی

ابراهیم عصمنی

گروه رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی تهران،
تهران، ایران.

ایران، مطالعه Mousavi نشان داد که کانسر سرویکس دومین کانسر شایع ژنیکولوژیک پس از کانسر پستان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان پس از کانسر تخم‌دان است.^۲ بعضی مطالعات جدید نشان‌دهنده حضور HPV DNA در بیشتر از ۹۰ درصد موارد کانسر سرویکس بوده است. استفاده از واکسن ضد ویروس HPV در بعضی کشورهای پیشرفته شروع شده و به موفقیت‌هایی هم دست یافته است.^۳ کانسر سرویکس گسترش موضعی ابتدا به بافت‌های پاراسرویکال، ارگان‌های لگنی بعد به غدد لنفاوی موضعی و آن‌گاه به نواحی دوردست، که شایع‌ترین محل آن ریه است، دارد.^۴ درمان به نواحی دوردست، که شایع‌ترین م محل آن ریه است، دارد.^۵

مقدمه

کانسر سرویکس (Cervical cancer) هفتمین کانسر زنان و شایع‌ترین کانسر ژنیکولوژیک در جهان است و طبق گزارش انجمن سرطان آمریکا (American cancer society) ۱۵ درصد مرگ‌های ناشی از کانسر ژنیکولوژیک مربوط به کانسر سرویکس است. در کشورهای در حال توسعه کانسر سرویکس در بیش از نیمی از موارد به شکل پیشرفته بارز می‌شود.^۱ این میزان در کشورهای آمریکای لاتین و جنوب شرقی آسیا بیشتر و در کشورهای اسلامی کمتر است.^۲ در

به صورت داخل وریدی و در عرض ۳۰ دقیقه تجویز شد. بلا فاصله سیس پلاتین هفتہ (Sobhan Oncology, Iran) $35\text{mg}/\text{m}^2$ به صورت داخل وریدی در عرض ۶۰ دقیقه تجویز شد. این داروها یک تا دو ساعت قبل از شروع درمان رادیوتراپی به صورت هفتگی تا پنج هفته تجویز می‌شدند. درمان رادیوتراپی به کل لگن با دوز $50-55\text{Gy}$ در پنج هفته و سپس برآکتی تراپی MDR یا HDR یک تا دو هفته پس از ختم درمان رادیوتراپی تا رسیدن دوز نقطه A به حداقل $85-90\text{Gy}$ داده شد. درمان لگن با چهار فیلد (AP, PA و دو فیلد لترال) و با دستگاه کیالت ۶۰ انجام شد. محوطه درمان شامل رحم، پاراسرویکس، پارامتر، اوتروساکرال بود. حد فوقانی فیلدهای AP, PA, S2-S3 می‌باشد. کلیه بیماران از فضای بین $5.4-6.5\text{cm}$ و حد تحتانی سوراخ اوبتراتور یا حد تحتانی گسترش تومور با مارژین مناسب و حدود لترال 1.5cm مارژین به دیواره لترال لگن بود. برای فیلدهای لترال در قدام، دیواره قدامی سمفیزیس پوییس و حد خلفی آن فضای $S2-S3$ می‌باشد. کلیه بیماران قبل از درمان توسط سرویس انکولوژی زنان و رادیوتراپی انکولوژی مورد معاینه و طبق سیستم FIGO staging شده و در صورت داشتن معیارهای ورود (یعنی IVA تا IIIB stage) بررسی می‌شدند. کلیه بیماران باید CXR و سی‌تی اسکن شکم و لگن و در صورت لزوم پرتوسکوپی و سیستوسکوپی انجام دهند. تست‌های خونی شامل Cr, LFT, CBC مبتلا به کانسر سرویکس انجام شده و تا این مرحله هیچ هزینه اضافی و یا اقدام تشخیص اضافی به بیماران تحمیل نمی‌شد. تست‌های خونی شامل Cr, LFT, CBC به طور هفتگی حین درمان تکرار شده و بیماران طبق کلیینیکاسیون RTOG از نظر عوارض غیرخونی بررسی می‌شدند. یک‌ماه بعد و سه‌ماه پس از اتمام درمان رادیوتراپی بیماران از نظر عوارض درمان طبق پروتکل RTOG و از نظر پاسخ به درمان با معاینه دقیق کلینیکی و MRI لگن بررسی شدند.

یافته‌ها

مشخصات بیماران: در ۳۰ بیمار مورد مطالعه میانگین سنی 58 ± 13 سال (حداقل ۲۹ سال و حداقل ۷۸ سال) $56/60$ % واجد معاینه بالینی به نفع Stage IIIB $13/3$ %، Stage IIIA $16/7$ %، Stage IVA $6/7$ % و Stage IVB $6/7$ % گزارش شده

موارد پیشرفتی که شامل Stage IB2-IVA است با رادیوتراپی است.^۶ در طی ۸۰ سال گذشته، رادیوتراپی یک درمان استاندارد برای موارد پیشرفتی به شمار می‌رفته است.^۷ بر اساس تعداد زیادی از مطالعات فاز سه در دهه گذشته، رادیوتراپی هم‌زمان با داروی سیس پلاتین هفتگی به عنوان درمان استاندارد موارد پیشرفتی درآمده است.^۸ داروی جمسیتابین یک داروی آنتی‌متاپولیت جدید است، این دارو ابتدا به صورت محدود و تک‌دارویی در موارد عود یا متاستاتیک کانسر سرویکس استفاده شد. مطالعات انجام شده در مورد رادیوتراپی با شیمی‌درمانی هم‌زمان با داروی سیس پلاتین و جمسیتابین به شکل فاز I و II انجام شده است. در این مطالعات جمسیتابین با دوزهای مختلف بین $30\text{mg}/\text{m}^2$ تا $150\text{mg}/\text{m}^2$ هفتگی جمسیتابین بوده است.^۹ دوز قابل تحمل دارو به طور متوسط $100\text{mg}/\text{m}^2$ هفتگی جمسیتابین بوده است.^{۱۰} در مطالعه Pattaranutaporin که به شکل یک مطالعه فاز I و روی ۱۹ بیمار مبتلا به کانسر پیشرفتی سرویکس انجام شد، یک دوز فیکس $300\text{mg}/\text{m}^2$ هفتگی داروی جمسیتابین هم‌زمان با رادیوتراپی با توکسیستی متوسط و پاسخ کامل 89% همراه بوده است.^{۱۱} در مطالعه Umanzor به شکل یک مطالعه فاز II، ۲۳ بیمار پیشرفتی سرویکس با داروی سیس پلاتین ($40\text{mg}/\text{m}^2$) و جمسیتابین ($125\text{mg}/\text{m}^2$) هفتگی هم‌زمان با رادیوتراپی درمان شدند و در بررسی یک‌ساله 80 درصد بیماران شواهد دال بر عود نداشته‌اند.^{۱۲} با توجه به شیوع کانسر سرویکس در مراجعان به درمانگاه رادیوتراپی-انکولوژی انسیتیتو کانسر در بیمارستان امام (ره) که تا حدود ۱۰ درصد از کل مراجعان را تشکیل می‌دهند، درصد برآمدیم که با طراحی یک مطالعه فاز II به بررسی کارایی و عوارض ناشی از اضافه کردن داروی جمسیتابین با دوز $60\text{mg}/\text{m}^2$ هفتگی به درمان استاندارد کانسر سرویکس پیشرفتی بپردازیم.

روش بررسی

این مطالعه، یک مطالعه فاز ۲ است. تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس پیشرفتی Stage IIb-IVA از نوع سلول سنگفرشی از شهریور ۸۸ تا شهریور ۸۹ که برای درمان به بخش رادیوتراپی بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه کردند با رضایت شخصی وارد مطالعه شدند. جمسیتابین (Actavis, Ireland) با دوز هفتگی $60\text{mg}/\text{m}^2$ با دوز هفتگی $60\text{mg}/\text{m}^2$

جدول-۳: عوارض خونی حین درمان

بررسی سوم	بررسی دوم	بررسی اول	آنمی
۰/۳۶/۶	۰/۳۶/۶	۰/۴۰	گرید ۱
۰/۳۲/۳	۰/۳۳/۳	۰/۲۳/۳	گرید ۲
۰/۱۰	۰/۱۰	۰	گرید ۳
لکوپنی			
۰/۱۲/۳	۰/۳۳/۳	۰/۲۷/۳	گرید ۱
۰/۴۰	۰/۱۰	۰/۶/۶	گرید ۲
۰/۱۰	۰/۱۰	۰	گرید ۳
تروموبیستوپنی			
۰/۳۳/۳	۰/۳/۳	۰/۳/۳	گرید ۱
۰/۶/۶	۰	۰	گرید ۲
۰/۳/۳	۰	۰	گرید ۳

جدول-۱: میزان پاسخ به درمان در پی گیری یک و سه ماه بعد از خاتمه درمان

باشندگان	معاینه اولیه	معاینه سه ماه بعد
پاسخ کامل	٪۷۳/۳ (۲۲)	٪۶۶/۷ (۲۰)
پاسخ نسبی	٪۲۶/۷ (۸)	٪۳۳/۳ (۱۰)
عدم پاسخ	-	-

جدول-۲: نتایج درمان بر حسب Stage در معاینه سه ماه بعد

مرحله بیماری	پاسخ کامل	پاسخ نسبی
2b	۱ (٪۵/۹)	۱۶ (٪۹۴/۱)
3a	۲ (٪۵/۰)	۲ (٪۵/۰)
3b	۲ (٪۴/۰)	۳ (٪۶/۰)
4a	۱ (٪۵/۰)	۱ (٪۵/۰)
4a LN+	۲ (٪۱۰۰)	*

جدول-۴: عوارض غیر خونی حین درمان و سه ماه بعد

سه ماه پس از درمان	حین درمان	عوارض
.	٪۳۶/۷	تهوع و استفراغ
.	٪۱۲/۳	گرید ۲
٪۳۰	٪۳۳/۳	سیستیت
۰	٪۱۰	گرید ۲
٪۱۰	٪۴۶/۷	اسهال
۰	٪۱۰	گرید ۳
٪۶/۷	٪۳۶/۷	درماتیت
۰	٪۱۰	گرید ۲

افزایش گرید یک لکوپنی در بررسی دوم و افزایش گرید یک ترومبوسیتوپنی در بررسی سوم در مقایسه با سایر بررسی‌ها گردید (P<0.05). در ۱۴ بیمار (٪۴۶/۷) حین درمان سابقه تزریق خون (حداقل دو واحد و حداکثر سه واحد (یک بیمار)) و ۱۲ بیمار (٪۴۰) حین درمان سابقه تزریق آمپول G-CSF (حداقل یک واحد و حداکثر دو واحد) داشته‌اند. میزان بسترهای بیماران بهدلیل عوارض خونی یا

بودند. ٪۶۶/۷ بیماران با توتال دوز ۵۴Gy، ٪۱۳/۳ با دوز ۵۲Gy و ٪۲۰ با دوز Gy با دستگاه کیالت ۶۰ تحت درمان اکسترناל رادیوپرایپی قرار گرفتند.

نتایج درمان: میزان پاسخ کلینیکی به درمان در معاینه اولیه و معاینه STAGE سه ماه بعد در جدول ۱ و بر حسب پاسخ به درمان بر حسب در معاینه سه ماه بعد از ختم درمان در جدول ۲ به شرح زیر گزارش می‌شود. همان‌گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود افزایش Stage از 2b به 3b و 4a LN+ به طور معنی‌داری با کاهش پاسخ به درمان همراه بود (P<0.05). پس از مراجعه ماه سوم از بیماران جهت بررسی MRI درخواست شد که در این بررسی ٪۵۳/۲ بیماران (۱۶ نفر) فاقد هیچ‌گونه دال بر عود یا باقی‌مانده یا متاستاز داخل و خارج لگن بوده‌اند. ٪۱۶/۷ (پنج نفر) شواهد دال بر باقی‌مانده تا حداقل ۲/۵ سانتی‌متر در ناحیه سرویکس داشته‌اند که جهت جراحی سالویج ارجاح شدند. در این میان هفت نفر (٪۲۳/۳) شواهد دال بر متاستاز کبدی (دو نفر)، LAP پاراآئورتیک (سه نفر) و جدار لگن (دو نفر) داشته‌اند. لازم به توضیح است که از این هفت نفر، پنج نفر فاقد شواهد در گیری ناحیه سرویکس به‌شکل باقی‌مانده بوده‌اند. جدول ۳ نشان‌دهنده عوارض خونی در سه بررسی هفتگی حین درمان است. همان‌طور که جدول ۳ نشان می‌دهد انجام درمان به‌طور معنی‌داری با

هسته‌ای در تومور می‌شود و اثرات کمoterابی هم‌زمان را افزایش می‌دهد.^{۱۶} در مطالعه Zebra به‌شکل یک مطالعه فاز II، با دوز هفتگی سیس پلاتین $40\text{mg}/\text{m}^2$ جسمیتایین $125\text{mg}/\text{m}^2$ هم‌زمان با رادیوتراپی در سال ۲۰۰۲ انجام شد. ۳۵ مبتلا به کانسر سرویکس Stage IIB-IV تحت رادیوتراپی گرفتند. در این مطالعه DFS سه ساله ۷۶٪ و سوروویوال پنج ساله ۷۲٪ بوده است. پاسخ به‌درمان در مدت ۱۴ ماه به‌صورت ۸۹٪ پاسخ کامل، ۸٪ پاسخ نسبی و ۳٪ عدم پاسخ بوده است.^{۱۴} در مطالعه Alvarez از جسمیتایین $30\text{mg}/\text{m}^2$ هفتگی دو بار و سیس پلاتین $30\text{mg}/\text{m}^2$ هفتگی با رادیوتراپی استفاده شد میزان پاسخ کامل ۸۶٪ پاسخ نسبی ۲٪ و عدم پاسخ ۸٪ و میزان عوارض گرید سه و چهار خونی به‌شکل ۴٪ ترموبوسیتوپنی، ۴٪ نوتروپنی و ۶٪ آنمی بوده است. با توجه به این‌که در مطالعه ما میزان عوارض خونی به‌شکل ۳٪ ترموبوسیتوپنی گرید سه، ۹٪ لکوپنی گرید سه و ۱۰٪ آنمی گرید سه بدون عوارض گرید چهار بوده است. عوارض مطالعه در ماه سوم پس از درمان به‌میزان ۷۳٪ پاسخ کامل و ۲۶٪ پاسخ نسبی بوده است.^{۱۸} در مطالعه مشابهی که توسط Aghili انجام شده است میزان پاسخ به‌درمان در کانسر پیشرفته سرویکس که تحت کمورادیاسیون با سیس پلاتین قرار گرفتند ۸۰٪ پاسخ کامل و ۱۳٪ پاسخ نسبی بوده است. در این مطالعه میزان عوارض به‌صورت ۱۹٪ سیستیت ۱۵٪ پروکتیت و ۱۸٪ واژینیت بوده است. تفاوتی که بین مطالعه ما و Aghili وجود دارد این است که در مطالعه Aghili به‌بیماران در Stage IIB و در مطالعه ما $56/6\%$ پاسخ کامل و بقیه پیشرفته‌تر بوده‌اند که این می‌تواند توجیه‌کننده میزان کم‌تر پاسخ کامل به‌درمان در مطالعه Amouzegar Hashemi باشد.^{۱۹} در مطالعه مشابه Amouzegar Hashemi میزان پاسخ به‌درمان در کانسر سرویکس که تحت کمورادیاسیون با سیس پلاتین قرار گرفتند ۸۱٪ پاسخ کامل در مدت ۱۸ ماه و ۱۹٪ عود لوکال و متاستاز بوده است. تفاوتی که بین مطالعه ما و مطالعه Amouzegar Hashemi وجود دارد این است که در مطالعه Amouzegar Hashemi میزان کم‌تر پاسخ کامل به‌درمان در Stage IIB و پایین‌تر ولی در مطالعه ما $56/6\%$ پاسخ کامل و بقیه ادوانس‌تر بوده‌اند که این می‌تواند توجیه‌کننده میزان کم‌تر پاسخ کامل به‌درمان در مطالعه ما باشد.^{۲۰} به‌عبارت دیگر دو دلیل مهم را برای پایین‌تر بودن پاسخ به‌درمان در مطالعه ما با مطالعات مشابه مثل مطالعات Alvarez

عدم تحمل خوراکی پنج بیمار (۱۶/۷٪) بوده است و قطع درمان در هشت نفر (۲۶/۷٪) از دو روز تا هفت روز به‌دلیل عوارض خونی، پوستی یا عدم تحمل خوراکی رخ داده است. جدول ۴ نشان‌دهنده میزان عوارض گوارشی، ادراری و پوستی حین درمان و در بررسی سه‌ماه پس از درمان می‌باشد.

بحث

طی ۲۰ سال گذشته توجه زیادی به کمoterابی هم‌زمان در کانسر سرویکس شده است. از آنجا که کانسر سرویکس در کشورهای در حال توسعه اغلب با مراحل پیشرفته ظاهر می‌شود و رادیوتراپی به‌نهایی با میزان عود بالایی همراه است. مطالعات زیادی درباره مشخص کردن یک رژیم استاندارد شیمی‌درمانی هم‌زمان برای افزایش اثرات رادیوتراپی انجام شده است. عملده محققان بر این اعتقادند که شیمی‌درمانی هم‌زمان با رادیوتراپی در کانسر سرویکس با افزایش اثرات درمانی همراه است. پنج مطالعه راندو میزه فاز III نشان دادند که اضافه کردن سیس پلاتین به رادیوتراپی باعث کاهش میزان مرگ و میر ناشی از کانسر به‌میزان ۳۰ تا ۵۰٪ می‌شود، یک متأنالیر که ۴۵۸۰ بیمار را در ۱۹ مطالعه راندو میزه بررسی کرده بود اثبات کرد که کمورادیوتراپی بر رادیوتراپی ارجح است.^۹ در یک مطالعه بزرگ استفاده از رادیوتراپی در کانسر سرویکس از ۶۲٪ در سال ۱۹۸۳ به ۴۲٪ در ۱۹۹۰ رسیده است.^{۱۰} اگرچه میزان توکسیسیتی درمان به‌طور واضحی افزایش می‌یابد. در یک مطالعه توسط Henry در مقایسه بین رادیوتراپی و کمورادیاسیون با سیس پلاتین پاسخ کامل داده شد که اضافه کردن سیس پلاتین $40\text{mg}/\text{m}^2$ هفتگی باعث افزایش گرید و عوارض هماتولوژیک از دو به ۲۱٪ و عوارض گوارشی از پنج به ۱۴٪ می‌شود.^{۱۵} جسمیتایین به‌عنوان یک داروی آنتی‌متاپولیت باعث افزایش حساسیت سلول‌های تومورال به اشعه می‌شود. مکانیسم‌های متعددی در این‌باره مطرح شده است، براساس مطالعات مختلف کلینیکی دیده شده است که جسمیتایین باعث مهار ترسیم آسیب DNA ناشی از رادیاسیون، افزایش زمان حضور سلول در فاز G2-S می‌شود. به‌علاوه جسمیتایین اثر سینزیزیک با نمک‌های پلاتینی در مطالعات In vitro داشته است. دیده شده است که استفاده از جسمیتایین قبل از سیس پلاتین باعث تشدید پیش مهار ترمیم

جدار لگنی، لنفانوپاتی پاراآئورتیک یا متابستاز کبد داشته‌اند. با توجه به این که علی‌رغم درمان‌های جدید در کانسر سرویکس هنوز این کانسر با موارد عود لوکال و متابستاز بالایی همراه است و مطالعات متعددی درباره اضافه کردن جسمیتایین به درمان کمورادیاسیون استاندارد انجام شده است. مطالعات تکمیلی فاز دو و سه درباره کمورادیاسیون با جسمیتایین با حجم بیمار بیشتر و دستگاه شتاب‌دهنده در کانسر سرویکس در انتیتو کانسر توصیه می‌شود.

Umanzor و غیره برشمرد اول پیشرفته‌تر بودن بیماران و دوم زمان بین ختم درمان اکسترنال رادیوتراپی تا شروع براکی تراپی بوده است. طبق بررسی‌های ما، مطالعه جز محدود مطالعاتی است که از MRI لگن در بررسی پاسخ تومور پس از ختم درمان کمورادیاسیون استفاده کرده است. در مطالعه ما از ۲۸ بیمار تحت بررسی با MRI، ۱۶٪ (۵۳/۳) نفر (پنج نفر) شواهد دال برای مانده در سرویکس و لگن کاملاً نرمال ۷٪ (پنج نفر) شواهد دال بر توده باقی‌مانده در سرویکس و ۰٪ (۲۳/۳) (هفت نفر) شواهد دال بر توده

References

- Petersson F. Carcinoma of the cervix. Annual Report on the Result of Treatment in Gynecological Cancer. Sweden, Stockholm: International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1988.
- Magné N, Mancy NC, Chajon E, Duvillard P, Pautier P, Castaigne D, et al. Patterns of care and outcome in elderly cervical cancer patients: a special focus on brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009;91(2):197-201.
- Mousavi A, Karimi Zarchi M, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Shams M, et al. Radical hysterectomy in the elderly. *World J Surg Oncol* 2008;6:38.
- Karimi Zarchi M, Akhavan A, Gholami H, Dehghani A, Naghshi M, Mohseni F. Evaluation of cervical cancer risk-factors in women referred to Yazd-Iran hospitals from 2002 to 2009. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(2):537-8.
- Vizcaíno AP, Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Barros-Dios XM, Borras J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 2000;86(3):429-35.
- National Cancer Institute (NCI). clinical Announcement: Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer. Washington, DC: US Department of Public Health, 1999.
- 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.
- 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.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Williams C, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002225.
- Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, Muderspach LI, Brader KR, Morrow CP. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;76(1):63-6.
- Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Chitapanarux I, Sukthomya V, Tonusin A. Cisplatin and gemcitabine in patients with metastatic cervical cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31(7):1057-62.
- Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, Therasakvichya S, Ieumwananontachai N, Thephamongkhon K. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;81(3):404-7.
- Umanzor J, Aguiluz M, Pineda C, Andrade S, Erazo M, Flores C, Santillana S. Concurrent cisplatin/gemcitabine chemotherapy along with radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: a phase II trial. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):70-5.
- Zarbá JJ, Jaremchuk AV, Gonzalez Jazey P, Keropian M, Castagnino R, Mina C, et al. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. *Ann Oncol* 2003;14(8):1285-90.
- Klopp AH, Eifel PJ. Chemoradiotherapy for cervical cancer in 2010. *Curr Oncol Rep* 2011;13(1):77-85.
- Rose PG, Degeest K, McMeekin S, Fusco N. A phase I study of gemcitabine followed by cisplatin concurrent with whole pelvic radiation therapy in locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):274-9.
- Puget Sound Oncology Consortium, Swisher EM, Swensen RE, Greer B, Tamimi H, Goff BA, et al. Weekly gemcitabine and cisplatin in combination with pelvic radiation in the primary therapy of cervical cancer: a phase I trial of the Puget Sound Oncology Consortium. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):429-35.
- Alvarez AM, Mickiewicz E, Rodger J, Bonomi M, Brosio CA, Menendez P, et al. Radiotherapy (RT) with low dose biweekly gemcitabine (LDBG) and cisplatin in locally advanced cervical carcinoma (LACC): (stages IIA-IVA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:822-34.
- Aghili M, Andalib B, Amouzegar Hashemi F, Farhan F, Kazemian A, Kalaghchi B, et al. Concurrent Chemo-brachytherapy with Cisplatin and intracavitary brachytherapy in locally advanced uterine cervical cancer. *Basic Clin Cancer Res* 2010;2(1):45-52.
- Amouzegar Hashemi F, Zahedi F, Farhan F, Kalaghchi B, Mehrdad N, Haddad P. Medium dose rate brachytherapy for patients with cervical carcinoma; early result of a prospective study. *Tehran Uni Med J (TUMJ)* 2009;66(12):888-93.

Concurrent chemoradiation with weekly Gemcitabine and Cisplatin in locally advanced cervical cancer

Farnaz Amouzegar Hashemi
M.D.*
Ehsan Hamed Akbari M.D.
Bita Kalaghchi M.D.
Ebrahim Esmati M.D.

Department of Radiation Oncology,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: May 04, 2011 Accepted: June 22, 2011

Background: More than 80 years, the standard treatment of locally advanced cervical cancer was radiotherapy. However, based on several phase III randomized clinical trials in the past decade, concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy is the current standard of treatment for this disease. Gemcitabine has potent radiosensitizing properties in preclinical and clinical trials, so it can be utilized simultaneously with radiation.

Methods: Thirty Women with untreated invasive squamous-cell carcinoma of the cervix of stage IIB to stage IVA were enrolled in the study in Radiation Oncology department of Imam Khomeini Hospital in Tehran from September 2009 to September 2010. Sixty mg/m² gemcitabine followed by 35 mg/m² cisplatin were concurrently administered with radiotherapy to the whole pelvic region on day one of each treatment week for five weeks One and three months after treatment, patients underwent a complete physical examination and MRI to determine the response to treatment.

Results: The mean age of the participants was 58.13±11.83 (29-78) years. After 3 months of treatment, 73.3% had complete and 26.7% had partial response to treatment. Grade 3 anemia was seen in 10%, grade 3 thrombocytopenia in 3.3% and grade 3 leukopenia in 10% of the patients.

Conclusion: According to the positive results of this study in stage IIB, further phase II and III clinical trials are suggested to evaluate the role of chemoradiation by gemcitabine in advanced cervical cancers.

Keywords: Cervical cancer, gemcitabine, radiotherapy.

* Corresponding author: Dept. of
Radiation Oncology, Imam Khomeini
Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-61192518
E-mail: amoozfar@sina.tums.ac.ir