

ترکیب جم سیتابین - کربوپلاتین در درمان عود سرطان تخمدان: یک مطالعه آینده‌نگر

چکیده

میترا مدرس گیلائی^{۱*}

نادره بهتاش^۱، مژگان کریمی زارچی^۲
زهرا سمیع‌زاده^۱، فاطمه قائم‌مقامی^۱
اعظم‌السادات موسوی^۱

۱- گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بخش انکولوژی زنان
تلفن: ۶۶۵۸۱۶۱۷
email: valrec2@yahoo.com

مقدمه

علی‌رغم پیشرفت‌های حاصله در درمان اولیه سرطان تخمدان، اکثر بیماران عود کرده و طی پنج سال پس از درمان می‌میرند.^{۱،۲} مطالعات گذشته‌نگر، تأثیر درمان بر پایه پلاتین را به‌عنوان خط دوم درمان عود سرطان تخمدان در دو گروه از بیماران مورد بررسی و مقایسه قرار داده‌اند (گروه مقاوم به پلاتین و گروه حساس به پلاتین).^{۳،۴} در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده، نشان داده شده که رژیم‌های پاکلی تاکسل / پلاتین (Paclitaxel- Platinum) به‌طور مشخص بقای بدون بیماری (p=۰/۰۰۰۴) و بقای کلی (p=۰/۰۲) را افزایش می‌دهد، اما ۲۰٪ موارد دریافت‌کننده پاکلی تاکسل / کربوپلاتین (Paclitaxel- Carboplatin)، دچار عوارض عصبی (نوروتوکسیتی) گرید ۲-۴ می‌شوند در حالی که این عارضه در ۱٪ گروه دریافت‌کننده رژیم

زمینه و هدف: اکثر بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته تخمدان، عود خواهند کرد. درمان ترکیبی پاکلی تاکسل و پلاتین نسبت به درمان تک‌دارویی بر پایه پلاتین درمان بهتری است. ولی اکثر بیماران دچار عوارض عصبی (نوروتوکسیتی) شده که منجر به قطع درمان می‌شود. مقایسه اثربخشی و امنیت دو گروه کربوپلاتین / پاکلی تاکسل در مقایسه با کربوپلاتین تنها در اروپا و کانادا انجام شده ولی در ایران هیچ بررسی در این مورد به‌عمل نیامده است. لذا سعی شده تأثیر رژیم ترکیبی جم سیتابین / کربوپلاتین به‌عنوان رژیم جانشین تاکسل / کربوپلاتین برای کاهش عوارض عصبی مورد بررسی قرار گیرد. روش بررسی: این مطالعه روی ۲۱ بیمار مبتلا به عود سرطان پیشرفته تخمدان که در بیمارستان ولیعصر (عج) بین سال‌های ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۵ درمان شده‌اند، انجام شده است: جم سیتابین با دوز ۸۰۰mg/m² در روزهای ۱-۸-۱۵ و کربوپلاتین با AUC=۴ در روز دوم سیکل درمانی تزریق وریدی شد. میزان تحمل بیماران، عوارض ناشی از درمان، پاسخ بالینی بیماران، میانگین بقای کلی و بقای عاری از تومور بیماران نیز مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها: میان سن بیماران ۴۹ سال (۷۸-۲۳ سال) و متوسط زمان پی‌گیری، شش ماه (۲۲-۴ ماه) بود. بیماران به‌طور متوسط چهار (۶-۲) سیکل شیمی‌درمانی دریافت کردند. متوسط بقای عاری از تومور سه ماه بود. میزان پاسخ بالینی ۴۷/۶٪ و میانگین مدت بقاء در مجموع، ۳۴/۴ ماه بود. عوارض ناشی از درمان نیز بررسی شد و عوارض خونی و کبدی خفیف در تعداد کمی از بیماران دیده شد. نتیجه‌گیری: ترکیب جم سیتابین / کربوپلاتین، بقای بدون بیماری را بهبود می‌بخشد و در موارد عود سرطان تخمدان که حساس به رژیم پلاتین هستند، به‌خوبی تحمل می‌شود.

کلمات کلیدی: کربوپلاتین، جم سیتابین، سرطان تخمدان، عود، پاسخ به درمان، مسمومیت دارویی.

جایگزین رخ می‌دهد.^۵ به‌طور کلی مواردی از سرطان تخمدان که عود می‌کنند، پس از تجویز دوره دوم رژیم پاکلی تاکسل / کربوپلاتین به‌دلیل اثر تجمعی عارضه عصبی درمان را قطع می‌کنند^۶ و احتمال بالای بروز علائم نوروتوکسیتی با تکرار تماس، نیاز به وجود یک رژیم درمان جایگزین را که اساس آن پلاتین باشد و عارضه عصبی نداشته باشد، چند برابر می‌کند. مطالعات فاز یک و دو روی درمان ترکیبی جم سیتابین / کربوپلاتین Gemcitabin- Carboplatin و درمان موارد عود سرطان تخمدان که حساس به پلاتین بودند نشان داد که میزان بالای پاسخ (۶۲٪) با این رژیم وجود دارد و بقای کلی و بدون بیماری در این افراد بهبود یافته بدون اینکه توکسیتی زیادی داشته باشد.^۷ مطالعات فاز سه برای مقایسه اثر رژیم ترکیبی جم سیتابین / کربوپلاتین با رژیم کربوپلاتین به‌تنهایی، در موارد عود سرطان

از دو برابر حداکثر نرمال و بیلیروبین کمتر از $1/5 \text{mg/dl}$ باشد، ساپرس مغز استخوان نداشته باشد و شمارش نوتروفیل بیشتر از 1500 و پلاکت بیشتر از $10000/\text{ml}$ باشد. پس از هر سه سیکل شیمی‌درمانی با معاینه بالینی، بررسی سطح CA125 سرم و تصویربرداری (CT اسکن)، پاسخ به درمان ارزیابی می‌شد.

یافته‌ها

میان سن ۲۱ مورد عود سرطان تخمدان که تحت درمان با رژیم ترکیبی جم سیتابین / کربوپلاتین قرار گرفتند، ۴۹ سال (محدوده سنی ۲۳-۷۸ سال) و متوسط مدت پی‌گیری شش‌ماه (محدوده ۲۲-۴ ماه) بود و در کل بیماران ۸۷ سیکل شیمی‌درمانی دریافت کردند. میان سیکل‌های شیمی‌درمانی، چهار سیکل بود (محدوده ۲-۶ سیکل). موارد مسمومیت دارویی در جداول ۱ و ۲ آورده شده است. هیچ مورد سبسیس ناشی از لکوپنی در گروه مورد بررسی رخ نداد. ترومبوسیتو-پنی خفیف (گرید ۱) در یک بیمار ($1/4/7$) ایجاد شد که نیاز به تزریق پلاکت وجود نداشت، دو بیمار، گرید یک نوتروپنی را تجربه کردند ($1/9/5$). عارضه کبدی (سمیت کبدی) گرید یک در دو مورد ($1/9/5$) دیده شد. اما سمیت عصبی در هیچ‌کدام از بیماران مورد مطالعه رخ نداد. (جدول ۱) هیچ‌کدام از بیماران عوارض غیر خونی و گوارش مثل تهوع، استفراغ، نورپاتی حسی، حرکتی، مسمومیت کلیوی نداشتند و آلویسی نیز در هیچ مورد رویت نشد. پاسخ به درمان در ۱۰ بیمار ملاحظه شد ($1/4/6$) که در هشت مورد ($1/3/8/9$)، پاسخ نسبی و در دو مورد ($1/9/5$) پاسخ کامل دیده شد (جدول ۲). بیماران که پاسخ به درمان داشتند، به‌طور متوسط سه ماه در وضعیت بهبود (stable) باقی ماندند و فاقد علائم تومورال بودند. اما در سه مورد ($1/14/2$) بیماران در حین درمان دچار پیشرفت علائم شدند و به جم سیتابین / کربوپلاتین پاسخ ندادند. میانگین بقا در بیماران تحت درمان با رژیم جم سیتابین / کربوپلاتین $34/4$ ماه بود ($CI=1/95$) (منحنی ۱).

جدول ۱- فراوانی سمیت دارویی رژیم جم سیتابین / کربوپلاتین در بیماران

نوع سمیت	تعداد (درصد)
گرید I ترومبوسیتوپنی	$1/4/76$
گرید I نوتروپنی	$2/9/52$
گرید I توکسیسته کبدی	$2/9/52$
عدم توکسیسته	$16/76/11$
مجموع	$21/100$

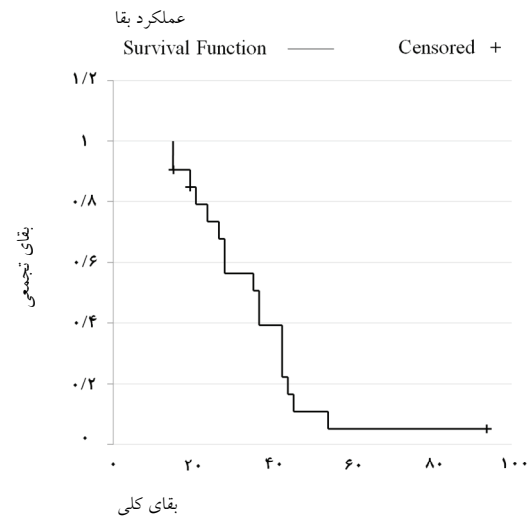
تخمدان در گروهی که حساس به پلاتین هستند نیز با هدف مقایسه بقای بدون بیماری بین دو گروه انجام شده است. میزان پاسخ در گروه ترکیبی $47/2\%$ ولی در گروه کربوپلاتین تنها $30/9\%$ بود. بیماران تحت درمان با رژیم ترکیبی جم سیتابین / کربوپلاتین سریع‌تر بهبودی علائم شکمی را گزارش کردند و کیفیت زندگی آنها نسبت به رژیم کربوپلاتین بهتر شده بود و بقای بدون بیماری در گروه ترکیبی به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود.^۶ در این مطالعه ما سعی داریم تأثیر رژیم ترکیبی جم سیتابین / کربوپلاتین را در ۲۱ مورد عود سرطان تخمدان که حساس به رژیم پلاتین بوده‌اند بررسی و عوارض دارویی آن را به‌همراه بقای بدون تومور بیماری مورد بررسی و مشاهده قرار دهیم.

روش بررسی

این مطالعه به‌روش آینده‌نگر و پس از کسب رضایت‌نامه کتبی از بیماران روی ۲۱ بیمار مبتلا به عود سرطان تخمدان که در بخش انکولوژی بیمارستان ولیعصر معالجه نمودند طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۲ انجام شد. بیمارانی که حداقل طی شش ماه پس از اتمام درمان خط اول رژیم پلاتین دچار عود سرطان تخمدان شدند ترکیب جم سیتابین $\text{Lilli Gemcitabine (Gemzar)} + \text{Carboplatin}$ (Paraplatin[®]) EBV دریافت نمودند. قبل از شروع درمان وضعیت بیماران از نظر اندازه ضایعه موجود بررسی شده و نوع رژیم دارویی دریافتی به‌عنوان خط اول درمان نیز مورد سوال قرار می‌گیرد. بیماران جم سیتابین را با دوز 800mg/m^2 ، در روزهای ۱۵-۸-۱ و کربوپلاتین را با $\text{AUC} = 4 \text{mg/m}^2$ طی روزهای دو از سیکل‌های ۲۱ روزه دریافت می‌کنند. طول هر دوره شیمی‌درمانی ۲۸ روز بود. در هفته آخر بیمار هیچ نوع دارویی دریافت نمی‌کرد و دوره استراحت تلقی می‌شد. سیکل درمان فوق هر چهار هفته یکبار تکرار می‌شد (تا چهار سیکل). پاسخ بالینی بیماران به کمک یافته‌های بالینی، سطح CA125 سرم و CT اسکن ارزیابی شد. هدف اولیه این مطالعه، بررسی سطح سمیت دارو و تحمل بیمار به رژیم ترکیبی جم سیتابین / کربوپلاتین بود و هدف ثانویه، ارزیابی پاسخ بالینی و زمان پیشرفت بیماری بود. شرایطی که بیماران قبل از شروع هر دوره شیمی‌درمانی باید داشته باشند، عبارتند از: میزان تصفیه گلومرولی (GFR) بیشتر از 60ml/min باشد، تست‌های عملکرد کلیوی (RFT) نرمال باشد و $\text{Cr} < 1/6 \text{mg/dl}$ باشد، تست‌های عملکرد کبدی نرمال باشد یعنی ترانس آمینازها کمتر

جدول-۲: فراوانی میزان پاسخ‌دهی بیماران به درمان با جم سیتابین / کربوپلاتین

نوع پاسخ	تعداد (درصد)
پاسخ نسبی	۸(۳۸/۰۹)
پاسخ کامل	۲(۹/۵۲)
وضعیت پایدار	۸(۳۸/۰۹)
عدم پاسخ	۳(۱۴/۳۰)
مجموع	۲۱(۱۰۰)



نمودار-۱: بقای کلی بیماران تحت درمان

بحث

درمان خط اول سرطان تخمدان، بقای بیماران را طی دهه گذشته بهبود بخشیده است. لذا سرطان تخمدان بیشتر به‌عنوان یک بیماری مزمن خود نمایی می‌کند. مشکل اصلی، نوروکسیتی تجمعی در اثر استفاده مجدد از رژیم پلاتین/ تاکسان در مواردی است که به‌عنوان خط اول درمان نیز به‌کار رفته است و سپس جهت درمان عود نیز استفاده می‌شود. لذا نیاز به وجود یک ترکیب جایگزین بر پایه پلاتین که بقای بدون بیماری و بقای کلی بیماران را طولانی‌تر کند و علائم بیماری را تسکین بخشد بدون اینکه احتمال افزایش مسمومیت دارویی وجود داشته باشد.^۷ در اولین مطالعه فاز سه که توسط گروه سرطان‌های زنان (GCIIG) انجام شد، تأثیر ترکیب جم سیتابین/ کربوپلاتین را با کربوپلاتین تنها در درمان عود سرطان تخمدان در گروهی که حساس به پلاتین بودند مورد مقایسه قرار دادند. این بررسی نشان داد که ترکیب جم سیتابین/ کربوپلاتین یک درمان آسان بوده، بقای بدون بیماری را به‌طور قابل توجهی افزایش داده است و میزان پاسخ در گروه ترکیبی به‌طور مشخص بالاتر از گروه دیگر بود.

همچنین پاسخ تومور با بهبود کیفیت زندگی گزارش شد، یعنی کاهش حجم تومور منجر به بهبود کیفیت زندگی بیماران گردید. اما توکسیتی خونی در گروه جم سیتابین/ کربوپلاتین بیشتر از گروه دوم بود. این عوارض قابل تحمل بوده منجر به نوتروپنی و تب ناشی از آن نشد و هیچ کاهش در کیفیت زندگی فرد رخ نداد.^{۶-۹} یکی از مهمترین عوارض شیمی‌درمانی، ریزش موی سر است که در مصرف کنندگان جم سیتابین/ کربوپلاتین دیده نشد و علی‌رغم تماس قبلی بیماران با رژیم پاکلی تاکسل/ کربوپلاتین، میزان نوروکسیتی در حد قابل قبولی پایین بود، به‌طوری‌که در هر دو گروه قابل مقایسه بود.^{۶-۱۰} در بررسی اخیر، فقط تأثیر جم سیتابین/ کربوپلاتین در موارد عود سرطان تخمدان مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است و عوارض قابل مشاهده در حد قابل مقایسه با مطالعه فوق بود. مطالعات دیگری نیز اثربخشی داروهای دیگر را در عود سرطان تخمدان مورد مطالعه قرار داده‌اند.^{۱۱،۱۲} در یک مطالعه ۲۴ مورد عود سرطان تخمدان را با رژیم توپوتکان/ جم سیتابین درمان کرده‌اند و ماکزیمم دوز مصرفی آنها 600 mg/m^2 بود که در روزهای ۱-۳ سیکل می‌دادند، در این مطالعه ترومبوسیتوپنی و لکوپنی دیده شد و ۱۳٪ پاسخ بالینی وجود داشت. وضعیت پایدار بیماری در ۳۸٪ موارد دیده شد.^{۱۲} مطالعه دیگری که توسط du Bois در سال ۲۰۰۱ انجام شد روی ۲۶ بیمار عود سرطان تخمدان ترکیب جم سیتابین/ کربوپلاتین داده شد و پاسخ بالینی ۶۲/۵٪ مشاهده گردید. مدت عاری از تومور در این گروه ۱۰ ماه و میزان بقاء در مجموع ۱۸ ماه بود.^۱ در مطالعه دیگری که توسط پاپادیموتریو در مورد تأثیر رژیم جم سیتابین/ کربوپلاتین در عود سرطان تخمدان انجام شد، ۴۰/۵٪ پاسخ بالینی مشاهده شد، میانه میزان بقاء ۲۴/۵ ماه و مدت عاری از تومور ۹ ماه گزارش شد. شایع‌ترین سمیت دارویی این رژیم: نوتروپنی، آنمی، ترومبوسیتوپنی گردید سه و چهار گزارش شد.^{۱۳} در مطالعه اخیر که در ۲۱ مورد عود سرطان تخمدان انجام شده، پاسخ در ۴۷/۶٪ بیماران دیده شد و میانگین بقاء ۳۴/۴ ماه و مدت عاری از تومور سه ماه بود. لکوپنی و ترومبوسیتوپنی گردید ۱ بیشترین عوارض قابل مشاهده بودند و عارضه عصبی در هیچ بیماری رخ نداد. شاید علت توکسیسته پایین در این مطالعه دوز کمتر داروی جم سیتابین (دوز 800 mg/dl) در مقایسه با 1000 mg/dl در اکثر مطالعات بوده است. سمیت کبدی نیز در دو بیمار مشاهده شد. در این مطالعه میانگین بقاء نسبت به

مقایسه کند وجود دارد. رژیم جم سیتابین + کربوپلاتین در موارد عود سرطان تخمدان که حساس به پلاتین هستند، تحمل می‌شود و با توکسیسیتی قابل قبول، می‌تواند رژیم مناسبی برای خط دوم یا سوم درمان عود سرطان تخمدان باشد.

مطالعات مشابه بیشتر بود. شاید علت آن مصرف طولانی‌تر دارو با دوز کمتر بود که تحمل بیماران را بهتر می‌کرد.^{۱۰} اما میزان بقای عاری از تومور کمتر بود، شاید علت تعداد کم بیماران مورد بررسی بود. لذا نیاز به مطالعه مجدد که تأثیر این رژیم را با درمان کربوپلاتین تنها

References

1. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320-9.
2. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-200.
3. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9: 389-93.
4. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 207-11.
5. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
6. Pfisterer J, Vergote I, Du Bois A, Eisenhauer E. Combination therapy with gemcitabine and carboplatin in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 Suppl 1: 36-41.
7. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002; 7 Suppl 5: 20-8.
8. du Bois A, Lück HJ, Pfisterer J, Schroeder W, Blohmer JU, Kimmig R, et al. Second-line carboplatin and gemcitabine in platinum sensitive ovarian cancer--a dose-finding study by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2001; 12: 1115-20.
9. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699-707.
10. Jelliffe RW. Creatinine clearance: bedside estimate. *Ann Intern Med* 1973; 79: 604-5.
11. Gore M, ten Bokkel Huinink W, Carmichael J, Gordon A, Davidson N, Coleman R, et al. Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1893-900.
12. Creemers GJ, Bolis G, Gore M, Scarfone G, Lacave AJ, Guastalla JP, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3056-61.
13. Papadimitriou CA, Fountzilas G, Aravantinos G, Kalofonos C, Mouloupoulos LA, Briassoulis E, et al. Second-line chemotherapy with gemcitabine and carboplatin in paclitaxel-pretreated, platinum-sensitive ovarian cancer patients. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 152-9.

Gemcitabine- Carboplatin Combination therapy for recurrent ovarian cancer: a prospective study

Modares Gilani M.^{1*}
Behtash N.¹
Karimi Zarchi M.²
Samizadeh Z.¹
Ghaemmaghami F.¹
Mousavi A.¹

1- Department of Gynecology
Oncology, Tehran University of
Medical Sciences

2- Department of Gynecology
Oncology, Shahid Sadoughi
University of Medical Sciences

Abstract

Background: Ovarian cancer is the leading cause of death among all gynecologic cancers in developed countries. The standard treatment for advanced ovarian cancer consists of cytoreductive surgery associated with a platinum/paclitaxel-based chemotherapy. Over than 50% of patients with advanced ovarian cancer will develop recurrent disease. For those patients who have recurrence of disease at least six months after initial therapy, the paclitaxel- platinum combination has been shown to be a superior treatment to platinum monotherapy. However, many patients develop clinically relevant neurotoxicity, frequently resulting in treatment discontinuation. The efficacy and safety of an alternative regimen that dose not show significant neurotoxicity were evaluated by comparing gemcitabin- carboplatin with carboplatin in platinum sensitive recurrent ovarian cancer patients in a Gynecologic Cancer InterGroup trial in Canada and European Organization for research and treatment of Cancer Gynecological Cancer Group. But this study was not done in Iran.

Methods: We performed a study with escalating doses of gemcitabin combined with carboplatin in 21 patients. All patients who were treated in Vali-Asr hospital between 2003- 2005 evaluated. Gemcitabin with dose of 800mg/m² was given on days 1, 8 and 15 followed by one week rest period for a 28 day cycle. Combine with carboplatin with AUC 4 given on day 2. All patients with surgically resected, histologically confirmed epithelial ovarian cancer and who had failed first- line platinum chemotherapy were allocated to this study.

Results: Median age was 49 years (range 23-78 years). Median follow-up was six months (range 4-22). Total of 87 cycles of chemotherapy were administered with median number of four (range 2-6 cycles). Thrombocytopenia (grade I) and leucopenia (grade I) were seen in 4.75% and 9.52% of patients.

Conclusion: Gemcitabin and carboplatin Combination was tolerated in patients with recurrence of ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer, recurrence, gemcitabin, carboplatin, survival.

* Corresponding author: Dept. of
Gynecology Oncology, Vali-e-Asr
Hospital, Imam Khomeini Oncology
Complex, Tehran 14194, IRAN
Tel: +98-21-66581617
email: valrec2@yahoo.com