

تاثیر درمان نگهدارنده با کربوپلاتین داخل صفاقی در سرطان‌های پیشرفته‌ی اپیتلیالی تخمدان

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۱/۳۱ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۳/۱۵

زمینه و هدف: آمار سازمان بهداشت جهانی نشانگر این است که یک زن از هر ۵۵ زن در جهان مبتلا به سرطان تخمدان در مقطعی از زندگی می‌شود. سن شایع ابتدا به سرطان تخمدان بعد از ۵۰ سالگی می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی نقش کموتراپی داخل صفاقی با کربوپلاتین به‌عنوان درمان نگهدارنده در کاهش میزان عود و افزایش میزان بقای مبتلایان به سرطان پیشرفته‌ی تخمدان و همچنین بررسی سمیت این روش درمانی می‌باشد.

روش بررسی: مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی در بخش انکولوژی زنان بیمارستان ولی‌عصر (عج) دانشگاه علوم پزشکی تهران طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۸۴ انجام شد. ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان اپیتلیالی تخمدان با Stage II-IV به صورت غیر تصادفی ساده وارد مطالعه شدند. ۱۸ بیمار در گروه کموتراپی داخل صفاقی و ۱۲ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند. در گروه مداخله سه هفته پس از شیمی درمانی وریدی در سه دوره به فاصله‌ی ۲۱ روز، شیمی درمانی داخل صفاقی با کربوپلاتین دریافت کردند. بقای عمر دو و پنج ساله، بقای عمر بدون بیماری (فاصله‌ی زمانی اتمام درمان تا عود بیماری)، بقای کلی، توکسیسیتی و عود، ثبت و آنالیز شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران در گروه مورد $52/4 \pm 8/6$ سال و گروه شاهد $55/1 \pm 11/5$ سال بود. میانگین بقای بدون عود در بیماران گروه مورد $13 \pm 8/6$ و در گروه شاهد $9/5 \pm 4/3$ ماه بود. میانگین مدت بقا در گروه مورد $39 \pm 16/5$ و در گروه شاهد $30/8 \pm 16/2$ ماه به‌دست آمد که در هیچکدام از موارد بالا تفاوت معنادار نبود ($P > 0/05$). میزان بقای کلی در گروه کموتراپی همراه با کربوپلاتین $72/2\%$ و در گروه بدون کموتراپی داخل صفاقی $33/3\%$ بود. فراوانی سمیت در گروه مداخله $5/6\%$ بود که شامل دردهای خفیف و متوسط شکمی و تهوع و استفراغ بود.

نتیجه‌گیری: درمان نگهدارنده به‌روش داخل صفاقی به‌صورت معناداری باعث افزایش میزان بقا، کاهش چشمگیر عود و مرگ بیماران نمی‌شود، هر چند سمیت بالایی برای این روش دیده نشد.

کلمات کلیدی: سرطان اپیتلیالی تخمدان، درمان نگهدارنده، کربوپلاتین، داخل صفاقی، بقا.

اعظم السادات موسوی^۱، مژگان کریمی زارچی^{۲*}، نادره بهتاش^۲، مهناز مختاری گرگانی^۲، نیلی مهرداد^۲، میترا روحی سید حسین حکمتی مقدم^۵

۱- گروه انکولوژی زنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه انکولوژی زنان، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۳- گروه زنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۴- باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد یزد، ایران.

۵- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

* نویسنده مسئول: یزد، صفایه، بیمارستان شهید صدوقی یزد، بیمارستان جامع زنان کوثر، طبقه سوم بخش زنان
تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰
E-mail: drkarimi2001@yahoo.com

مقدمه

نگهدارنده) و رادیوتراپی اشاره نمود. یکی از روش‌های درمان موضعی در بیماران با کانسر پیشرفته‌ی اپیتلیالی تخمدانی، کموتراپی داخل صفاقی است. این روش به‌عنوان دومین خط درمانی در این بیماران استفاده می‌شود. انتخاب رژیم کموتراپی داخل صفاقی به دلایل زیر قابل بررسی و تامل است: (۱) ۷۵٪ بیماران سرطان تخمدان بیماری پیشرفته‌ی داخل پریتونئ دارند. (۲) بیمارانی که پاسخ کامل به

کانسر تخمدان در بین بدخیمی‌های ژنیکولوژیک از بیشترین میزان مرگ و میر برخوردار است.^۱ درمان‌های مختلفی برای بیماران مبتلا به کانسر اپیتلیالی تخمدان با توجه به شرایط بیمار به‌کار گرفته می‌شود که می‌توان به جراحی، کموتراپی (داخل صفاقی، نئوادجوانت،

بیمار در گروه مداخله (کموتراپی داخل صفاقی) و ۱۲ بیمار در گروه شاهد (پیگیری گذشته‌نگر) قرار گرفتند. در گروه مداخله سه هفته پس از شیمی درمانی وریدی در سه دوره به فاصله‌ی ۲۱ روز شیمی درمانی داخل صفاقی با کربوپلاتین با دوز 400 mg/m^2 دریافت کردند. پیگیری آنها با استفاده از پرونده‌های درمانگاه انکولوژی و تماس تلفنی با بیمار یا خانواده‌ی بیمار انجام شد. متغیرهای مورد بررسی شامل اطلاعات دموگرافیک، بقا (بقای دو و پنج ساله پس از اتمام درمان)، Progression-Free Interval (PFI) (فاصله‌ی زمانی اتمام درمان تا عود بیماری)، بقای کلی (فاصله‌ی زمانی تشخیص بیماری تا مرگ بیمار)، توکسیسیته، نتایج پاتولوژی و عود (زمانی که CA125 در دو نمونه به فاصله‌ی یک‌ماه بالا رود یا حتی دو برابر شود و یا در یک نمونه بالای 100 U/ml باشد، وجود توده‌ی شکمی یا لگنی در سونوگرافی یا معاینه) تهیه و ثبت گردید.

سپس کلیه‌ی اطلاعات کدگذاری شده توسط برنامه آماری SPSS ویراست ۱۴ وارد حافظه‌ی رایانه گردیدند و $P < 0.05$ به‌عنوان حد اختلاف معنادار در نظر گرفته شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات، میانگین داده‌های کمی مانند سن و فراوانی داده‌های کیفی نظیر نوع پاتولوژی، گرید تومور، Stage تومور، عود بیماری و مرگ محاسبه گردیدند. مقایسه‌ی میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه مورد و شاهد توسط Student's t-test و مقایسه‌ی متغیرهای کیفی بین دو گروه مورد و شاهد توسط تست χ^2 صورت پذیرفت. آنالیز Progression-free interval و بقا از روش Kaplan-Meier انجام شد.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران در گروه مورد 52.4 ± 8.6 و گروه شاهد 55.1 ± 11.5 سال بود. میانگین مدت زمانی که در بیماران گروه مورد عود دیده نشد، 13 ± 8.6 و در گروه شاهد 9.5 ± 4.3 بود. میانگین مدت بقا در گروه مورد 39 ± 16.5 و در گروه شاهد 30.8 ± 16.2 ماه بود. میزان بقای پنج ساله در گروه نگهدارنده کموتراپی داخل صفاقی با کربوپلاتین 72.2% و در گروه بدون کموتراپی داخل صفاقی 33.3% بود ولی در هیچ یک از پارامترهای فوق تفاوت معناداری بین دو گروه دیده نشد ($P > 0.05$). همچنین میزان توکسیسیته در افراد گروه درمان نگهدارنده 5.6% بود. مقایسه‌ی متغیرهای طرح در جدول ۱

درمان اولیه که شامل جراحی و کموتراپی است می‌دهند در حدود $30-50\%$ عود خواهند کرد و محل اصلی عود نیز داخل پریتون است. ۳) اکثر بیماران با تومور اپی‌تلیال پیشرفته‌ی تخمدان پس از جراحی Debulking به کموتراپی پاسخ می‌دهند ولی متأسفانه این پاسخ کوتاه‌مدت و پیامد کلینیکی این بیماری ناموفق می‌باشد.^۳

یکی از روش‌های درمان نگهدارنده در کانسر اپیتلیال تخمدان، کموتراپی داخل صفاقی است. می‌توان علت ارجحیت این روش را به دلایل زیر نسبت داد: خصوصیات فیزیولوژیک و آناتومیک پریتون، غلظت موضعی بالاتر، تماس طولانی‌تر با تومور و سمیت کمتر نسبت به درمان سیستمیک.^۴ بیمارانی از این روش درمان سود خواهند برد که حجم کم تومور در حد میکروسکوپی و یا ماکروسکوپی از نوع جزئی پس از جراحی کموتراپی اولیه داشته باشند.

از داروهایی که جهت درمان داخل صفاقی قابل استفاده هستند می‌توان سیس‌پلاتین، کربوپلاتین، اتوپوزاید، میتوکسانترون (Mitoxantrone)، پاکلیتاکسل، توپوتکان و جم‌سیتابین را نام برد.^۳ هدف ما از انجام این مطالعه تعیین تاثیر درمان نگهدارنده با کربوپلاتین داخل صفاقی در درمان کانسره‌های پیشرفته‌ی اپیتلیالی تخمدان است. مهم‌ترین دلایل ضرورت انجام این مطالعه میزان عود بالای این سرطان و فقدان رژیم استاندارد نگهدارنده می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه به‌صورت گذشته‌نگر در گروه شاهد و آینده‌نگر از نوع کارآزمایی بالینی (Clinical trial) در گروه بیماران انجام شد. جامعه‌ی پژوهش شامل بیماران مبتلا به سرطان اپیتلیالی تخمدان با Stage II-IV بستری در بخش انکولوژی زنان بیمارستان ولیعصر (عج) دانشگاه علوم پزشکی تهران در گروه مداخله و پرونده‌های بیماران در گروه شاهد پرونده‌های بیماران بستری در بخش انکولوژی زنان بیمارستان ولیعصر (عج) طی سال‌های ۸۹-۸۴ بود.

در این کارآزمایی بالینی ۳۰ بیمار مبتلا که جراحی کامل و بدون عارضه‌ی پارگی روده داشته و سپس شش دوره درمان استاندارد پاکلی تاکسل و کربوپلاتین وریدی را دریافت کرده و در بررسی‌های تصویربرداری و تومورمارکر عاری از بیماری بوده‌اند، به صورت غیر تصادفی ساده (Sequential) انتخاب و وارد مطالعه شدند. ۱۸

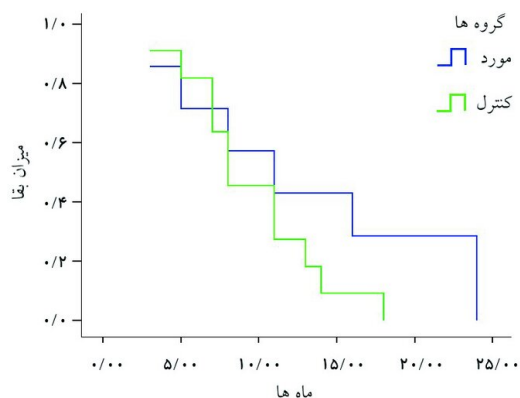
آمده است. تعداد افرادی که عود نداشتند و آنهایی که زنده ماندند در گروه درمان نگهدارنده به طور معناداری بیش از گروه کنترل نبود ($P < 0.05$). در جدول ۱ دو گروه از نظر متغیرهای بالینی مقایسه شده‌اند. میزان بقا در دو روش نگهدارنده (Intravenous/ intraperitoneal, IV/IP) و پیگیری (Intravenous, IV) در نمودار ۱ مقایسه شده است. میانگین زمان Progression-free interval در دو گروه مورد بررسی در نمودار ۲ آمده است. نمودار ۳ آنالیز Kaplan-Meier از نظر بقای کلی در دو گروه را نشان می‌دهد.

آمده است. تعداد افرادی که عود نداشتند و آنهایی که زنده ماندند در گروه درمان نگهدارنده به طور معناداری بیش از گروه کنترل نبود ($P < 0.05$). در جدول ۱ دو گروه از نظر متغیرهای بالینی مقایسه شده‌اند. میزان بقا در دو روش نگهدارنده (Intravenous/ intraperitoneal, IV/IP) و پیگیری (Intravenous, IV) در نمودار ۱ مقایسه شده است. میانگین زمان Progression-free interval در دو گروه مورد بررسی در نمودار ۲ آمده است. نمودار ۳ آنالیز Kaplan-Meier از نظر بقای کلی در دو گروه را نشان می‌دهد.

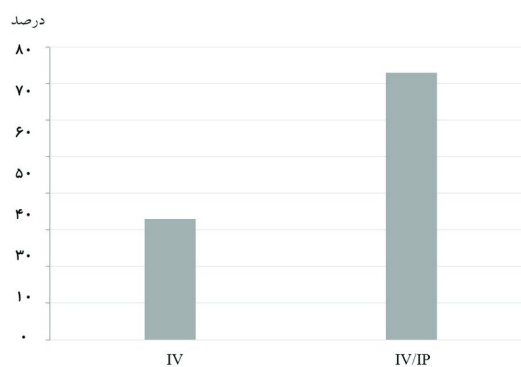
جدول ۱: مقایسه‌ی پارامترهای بالینی در دو گروه

متغیر	کل	درمان نگهدارنده	کنترل	P*
انواع پاتولوژی	سرور سیستم آدنوکارسینوما	۷ (٪۲۳/۳)	۶ (٪۳۳/۳)	۰/۲۰۳
	پاپیلاری سرور آدنوکارسینوما	۲۱ (٪۷۰)	۱۱ (٪۶۱/۱)	۱۰ (٪۸۳/۳)
	موسینوس سیستم آدنوکارسینوما	۱ (٪۳/۳)	۱ (٪۵/۶)	۰ (٪۰)
	اندومترئوئید آدنوکارسینوما	۱ (٪۳/۳)	۰ (٪۰)	۱ (٪۸۳)
Stage	۱	۲ (٪۶/۷)	۲ (٪۱۱/۱)	۰/۱۱۰
	۲	۳ (٪۱۰)	۳ (٪۱۶/۷)	۰ (٪۰)
	۳	۲۰ (٪۶۶/۷)	۹ (٪۵۰)	۱۱ (٪۹۱/۷)
	۴	۵ (٪۱۶/۷)	۴ (٪۲۲/۲)	۱ (٪۸۳)
Grade	۱	۲ (٪۶/۷)	۲ (٪۱۱/۱)	۰/۴۵۱
	۲	۲۲ (٪۷۳/۳)	۱۳ (٪۷۲/۲)	۹ (٪۷۵)
	۳	۶ (٪۲۰)	۳ (٪۱۶/۷)	۳ (٪۲۵)
عود	داشتند	۱۸ (٪۶۰)	۷ (٪۳۸/۹)	۰/۴۰۲
	نداشتند	۱۲ (٪۴۰)	۱۱ (٪۶۱/۱)	۱ (٪۸۳)
سرانجام بیمار	فوت شدند	۱۳ (٪۴۳/۳)	۵ (٪۲۷/۸)	۰/۳۵
	زنده ماندند	۱۷ (٪۵۶/۷)	۱۳ (٪۷۲/۲)	۴ (٪۳۳/۳)

در مقایسه‌ی دو گروه از نظر متغیرهای سن، مدت زمان بدون عود بودن بیمار و مدت بقا به ترتیب ۰/۴۶۶، ۰/۲۷۳ و ۰/۴۰۲ به دست آمد. *آزمون آماری: Student's t-test، مقادیر $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.



نمودار ۲: مقایسه‌ی میانگین زمان (فاصله‌ی زمانی تشخیص بیماری تا مرگ بیمار) در دو گروه مورد بررسی Progression-Free Interval



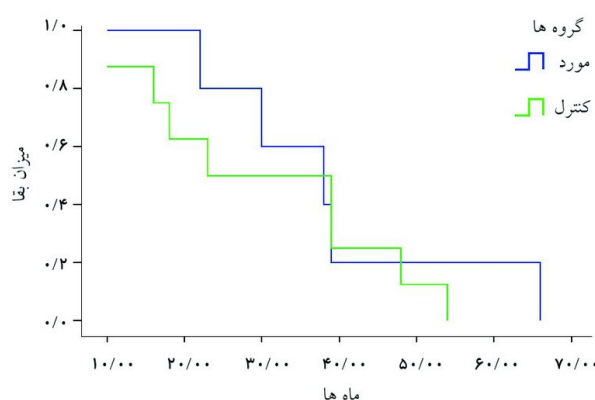
نمودار ۱: مقایسه‌ی میزان بقا (فاصله‌ی زمانی تشخیص بیماری تا مرگ بیمار) در سطح عمودی در دو روش نگهدارنده (ابتدا کموتراپی وریدی و سپس داخل صفاقی (IV/IP) و پیگیری (تنها کموتراپی وریدی (IV) در سطح افقی منحنی

سیکلو فسفامید داخل وریدی و سیس‌پلاتین یا کربوپلاتین داخل صفافی به‌عنوان خط دوم درمان انجام گردید. در این مطالعه بیماران به دو گروه درمانی داخل صفافی چهار و شش دوره تقسیم شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که ۳۴٪ بیماران پاسخ کامل و ۳۱٪ پاسخ نسبی داده بودند در حالی که در ۳۵٪ بیماران، بیماری پیشرفت کرده بود. میانه‌ی بقا از شروع کموتراپی داخل صفافی ۵۱ ماه بود که به‌طور معناداری بیش از بیمارانی بود که چهار دوره درمان داخل صفافی دریافت کرده بودند. در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که کموتراپی داخل صفافی به‌عنوان خط دوم درمان کانسر تخمدان سودمند است. همچنین چهار دوره درمان، نتایج درمانی بهتری نسبت به شش دوره درمان دارد.^۷

مطالعه‌ای که توسط Bae با هدف بررسی تأثیر و تسهیل درمان کانسر پیشرفته‌ی تخمدان با تاکسول یا کربوپلاتین در روش Intraoperative Hyperthermic Chemotherapy (IPHC) به‌دنبال جراحی ثانویه انجام شد و نتایج مطالعه نشان داد که در Stage III بیماری، میزان بقای پنج ساله ۸۴/۶٪، ۶۳٪ در IPHC با کربوپلاتین و ۳۲/۸٪ در گروه کنترل بود.

میزان سه سال بقای بدون پیشرفت بیماری در Stage III بیماری، در دو گروه تاکسول و کربوپلاتین ۵۶/۳٪ و در گروه کنترل ۱۶/۷٪ بود. در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که در کانسر پیشرفته‌ی تخمدان روش IPHC با تاکسول یا کربوپلاتین طی جراحی ثانویه روش انتخابی برای درمان نگهدارنده رژیونال به منظور طولانی کردن میزان بقا و جلوگیری از پیشرفت بیماری است.^۸ در مطالعه‌ی حاضر اگرچه تعداد موارد بدون عود در گروه تحت کموتراپی داخل صفافی بیشتر از گروه کنترل بود ولی به‌دلیل محدود بودن تعداد بیماران چندین تفاوت معناداری بین دو گروه در بقای بدون بیماری و عود دیده نشد که به‌نظر می‌رسد می‌توان با افزایش تعداد و مدت بررسی نتایج قابل قبول‌تری گرفت.

مطالعه‌ای توسط Dufour با هدف بررسی درمان نگهدارنده‌ی میتوکسانترون در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان انجام شد و در آن برای ۵۰ بیمار با Stage II-IV تومور اپیتلیالی تخمدان از ۲۰ mg Mitoxantrone برای شش دوره پس از جراحی منفی Second look استفاده شد. نتایج مطالعه نشان داد که توکسیسیتی محدود به درد خفیف شکمی بود که نیاز به کاهش دوز دارو نبود. بقای پنج ساله



نمودار ۳: مقایسه‌ی میزان بقا بر حسب ماه بین دو گروه مورد بررسی

بحث

در مطالعه‌ی حاضر میزان بقای کلی در گروه کموتراپی داخل صفافی همراه با کربوپلاتین ۷۲/۲٪ و در گروه بدون کموتراپی داخل صفافی ۳۳/۳٪ بود. میانگین مدت بقا در بیمارانی که تحت درمان با سه دوره کموتراپی داخل صفافی با کربوپلاتین با دوز حداقل ۴۰۰ mg/m² بیش از گروهی بود که درمان داخل صفافی نشده بود اما از نظر آماری تفاوت معناداری را نشان نداد (مورد ۳۹±۱۶/۵ و در گروه شاهد ۳۰/۸±۱۶/۲ ماه بود) (P<۰/۰۵).

در بیماران مبتلا به کانسر اپیتلیال تخمدان، برای شروع درمان، جراحی درمان انتخابی است. هدف از جراحی تایید تشخیص، تعیین گسترش بیماری و برداشتن تومور قابل رویت است. استفاده از کموتراپی داخل صفافی در این بیماران توصیه می‌شود و با عوارض سیستمیک همراه نمی‌باشد.^۴ کموتراپی داخل صفافی به‌عنوان خط اول درمان در درمان بیماران با کانسر پیشرفته‌ی اپیتلیالی تخمدان توصیه می‌شود.^۵

مطالعه‌ای توسط Fujiwara با هدف بررسی نتایج درمان کانسر پیشرفته اپیتلیالی تخمدانی با استفاده از تزریق داخل صفافی انجام شد. این مطالعه به‌صورت مروری انجام گرفت و نتیجه‌گیری شد که سیس‌پلاتین به دلیل توکسیسیتیته نمی‌تواند به‌عنوان درمان استاندارد استفاده شود و کربوپلاتین را به‌عنوان درمان جایگزین سیس‌پلاتین در تزریق داخل صفافی پیشنهاد کردند.^۶ مطالعه‌ای توسط Milczek با هدف بررسی نتایج درمان کانسر پیشرفته‌ی تخمدان با رژیم درمانی

درمان داخل صفاقی با کربوپلاتین نه تنها سطح سرمی معادل درمان وریدی ایجاد می‌کند بلکه غلظت آن در پریتون ۱۱ برابر بیشتر از روش وریدی است قابل توجه بود. او مطالعه‌ای در مورد تاثیر درمان داخل صفاقی با کربوپلاتین به عنوان خط اول درمان انجام داد و دوز مورد نیاز کربوپلاتین را 400 mg/m^2 برآورد کرد. وی همچنین نتیجه گرفت که جایگزینی درمان داخل صفاقی با کربوپلاتین به جای سیس‌پلاتین این روش درمان را تحمل‌پذیرتر می‌کند. او گفت که میزان توکسیسیته کربوپلاتین بسیار پایین است و عوارض آن بیشتر مرتبط با کاتتر است. گرچه مطالعات Fujiwara در مورد درمان خط اول کانسر تخمدان بوده است ولی با توجه به مزایای کموتراپی داخل صفاقی با کربوپلاتین و اینکه تاکنون مطالعه‌ای در مورد درمان نگهدارنده با کربوپلاتین انجام نشده، پیشنهاد گردید این مطالعه با هدف تعیین تاثیر درمان نگهدارنده با کربوپلاتین داخل صفاقی در کانسرهای پیشرفته‌ی اپی‌تلیالی تخمدان انجام گیرد. در مطالعه‌ی Fujiwara مدت زمان بقای بدون پیشرفت در بیماران تحت پنج دوره درمان داخل صفاقی با کربوپلاتین کمتر از 400 mg/m^2 معادل ۵۲ ماه و با کربوپلاتین با دوز 400 mg/m^2 یا بیشتر، ۵۱ ماه بود.^۶ با توجه به مطالعات قبلی به احتمال پنج دوره کربوپلاتین داخل صفاقی با نتایج درمانی بهتری همراه است که پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی بررسی شود.

همچنین فاصله‌ی زمانی بدون پیشرفت بیماری با سه دوره کربوپلاتین داخل صفاقی با دوز حداقل 400 mg/m^2 بیش از گروهی بود که درمان داخل صفاقی نشده بود اما از نظر آماری تفاوت معناداری را نشان نداد. اگرچه از نظر آماری معنادار نبود اما از نظر کلینیک حایز اهمیت است و در درمان بیماران سودمند است. در مطالعه‌ی Fujiwara نیز بقای بدون پیشرفت در گروه تحت درمان به روش داخل صفاقی با کربوپلاتین بهبود قابل توجهی را نشان داد. بنا به دیگر مطالعات، بیمارانی که مبتلا به کانسر پیشرفته‌ی تخمدان بودند و تحت کموتراپی داخل صفاقی با کربوپلاتین بودند از بقای بسیار خوبی برخوردار بودند.^۵ در مطالعه‌ی ما در گروه تحت درمان داخل صفاقی با کربوپلاتین تعداد بیمارانی که دچار عود شده بودند به‌طور معناداری کمتر از گروهی بود که تحت درمان داخل صفاقی قرار نگرفته بودند. همچنین بیمارانی که زنده مانده بودند در گروه داخل صفاقی با کربوپلاتین به‌طور معناداری بیشتر بودند. این یافته‌ها نیز با

۵۹/۸٪ و میزان بقای بدون بیماری ۴۷/۳٪ بود. در بیمارانی که پس از جراحی بیماری باقیمانده نداشتند یا بیماری باقیمانده‌ی میکروسکوپیک داشتند، میزان Disease-free survival، ۳۱/۲٪ بود که از نظر آماری کاهش معناداری را در این بیماران نشان داد. در این مطالعه نتیجه‌گیری شد که کموتراپی داخل صفاقی با $20 \text{ mg Mitoxantrone}$ در هر سیکل، آسان و با توکسیسیته‌ی شکمی قابل قبولی همراه است.^۹ در مطالعه‌ی Barakat با استفاده از سیس‌پلاتین داخل صفاقی به میزان $100 \text{ mg/m}^2 +$ اتوپوزاید 200 mg/m^2 ، سه دوره به‌عنوان نگهدارنده در افرادی که خط اول درمان را تمام کرده و هیچ علائم پاتولوژیکی از بیماری در Second look نداشتند، بقای بدون بیماری به صورت معناداری بیشتر بود و نتایج گذشته‌نگر در کسانی که کموتراپی داخل صفاقی نگهدارنده و درمان بیماری پیوسته باشد ($n=310$) و یا درمان موارد عود ($n=12$) به‌کار برده بودند، نشان داد که بقا بستگی به میزان تومور باقیمانده دارد. متوسط بقا در بیمارانی که تومور باقیمانده نداشتند ۸/۷ سال و بیماران با تومور باقیمانده‌ی میکروسکوپی، ۴/۸ سال بود. همچنین در مواردی که اندازه‌ی تومور باقیمانده کمتر از 1 cm بود ۳/۳ سال و در موارد تومور بزرگ‌تر ۱/۲ سال ذکر شد.^{۱۰}

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Tournigand انجام شد در بیمارانی که به علت کانسر پیشرفته‌ی تخمدان هر چهار هفته سه دوره‌ی نگهدارنده کموتراپی داخل صفاقی (میتوکسانترون، سیس‌پلاتین، اتوپوزاید) دریافت می‌کردند، میانه‌ی بقای بدون بیماری در مدت ۳۴ ماه ۳۴٪ و بقا ۷۳ ماه بود که طی دوره پنج ساله میزان آن ۵۸٪ گزارش شد.^{۱۱} در مطالعه‌ی EORT-55875 که توسط Piccart انجام شد و یک مطالعه‌ی تصادفی بود درمان نگهدارنده‌ی داخل پریتونئال توسط سیس‌پلاتین با دوز 100 mg/m^2 هر سه هفته در چهار نوبت انجام شد و نتیجه مطالعه نشان داد که میانه مدت بقا در گروه کنترل (که درمان اضافی دریافت نکرده بودند) ۷۸ ماه و در گروه مورد مطالعه ۹۱ ماه بود ولی این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود.^{۱۲}

در پژوهش Fujiwara، وی پیشنهاد کرد با توجه به اینکه درمان داخل وریدی با کربوپلاتین از درمان‌های انتخابی کانسر تخمدان است می‌توان جهت درمان داخل صفاقی از این دارو استفاده کرد. این موضوع با توجه به نتایج مطالعات داروشناسی که نشان می‌دادند

(گروه ترکیبی) بودند بیش از گروهی بود که درمان اینترپریوتونال نشده بود اما از نظر آماری تفاوت معناداری را نشان نداد (در گروه مورد $16/5 \pm 39$ ماه و در گروه شاهد $16/2 \pm 30/8$ ماه) هر چند ۹ ماه می‌تواند از نظر بالینی معنادار باشد.

اگرچه بقا در گروه کربوپلاتین داخل صفاقی ۹ ماه طولانی‌تر بود اما به دلیل تعداد کم بیماران مورد بررسی تفاوت معنادار نشد. لذا درمان نگهدارنده به‌روش داخل صفاقی به‌صورت معناداری باعث افزایش میزان بقا، کاهش چشمگیر عود و مرگ بیماران نمی‌شود، هر چند سمیت بالایی برای این روش دیده نشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از یک پایان‌نامه جهت دریافت دکترای تخصصی جراحی زنان و زایمان با عنوان "بررسی تأثیر درمان نگهدارنده (Consolidation) با کربوپلاتین اینترپریوتونال در کانسره‌های پیشرفته اپیتلیال تخمدان" در سال ۱۳۸۹ و با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران انجام شد.

دیگر مطالعات همخوانی داشت. در مطالعه‌ی حاضر میزان توکسیسیتی ناشی از کربوپلاتین و تاکسول $5/6\%$ بود که در مقایسه با دیگر مطالعات کمتر بود. دیگر مطالعات نیز در IP/IV با تاکسول و کربوپلاتین داخل صفاقی بروز توکسیسیتی را $9/7\%$ گزارش کرده‌اند. در برخی دیگر از مطالعات عوارض ناشی از کربوپلاتین و تاکسول را $5/5-5/7\%$ گزارش کرده‌اند.^{۱۳} گمان می‌رود کربوپلاتین نسبت به دیگر داروهای این گروه با توکسیسیتی کمتری همراه است. از طرفی توکسیسیتی می‌تواند ناشی از داروی وریدی باشد که پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی میزان توکسیسیتی کربوپلاتین صفاقی در ترکیب با تاکسول وریدی با دقت بیشتری مورد بررسی قرار گیرد.

در مطالعه‌ی حاضر میزان بقا در گروه کموتراپی داخل صفاقی همراه با کربوپلاتین $72/2\%$ و در گروه بدون کموتراپی داخل صفاقی $33/3\%$ بود. میانگین مدت بقا در بیمارانی که تحت درمان با سه دوره کموتراپی داخل صفاقی با کربوپلاتین با دوز حداقل 400 mg/m^2

References

- Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, Jones WB, Markman M, Rubin SC, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;45(3):284-9.
- Pectasides D, Pectasides E. Maintenance or consolidation therapy in advanced ovarian cancer. *Oncology* 2006;70(5):315-24.
- Gadducci A, Conte PF. Intraperitoneal chemotherapy in the management of patients with advanced epithelial ovarian cancer: a critical review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(5):943-53.
- Tournigand C, Louvet C, Molitor JL, Dehni N, Lejeune V, Sezeur A, et al. Intravenous chemotherapy, early debulking surgery, and consolidation intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):198-204.
- Brun JL, Feyler A, Chêne G, Saurel J, Brun G, Hocké C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(1):21-7.
- Fujiwara K, Markman M, Morgan M, Coleman RL. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97(1):10-5.
- Milczek T, Klasa-Mazurkiewicz D, Emerich J, Kobierski J. Second line platinum-based intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(4):463-7.
- Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):193-200.
- Dufour P, Bergerat JP, Barats JC, Giron C, Duclos B, Dellenbach P, et al. Intraperitoneal mitoxantrone as consolidation treatment for patients with ovarian carcinoma in pathologic complete remission. *Cancer* 1994;73(7):1865-9.
- Barakat RR, Sabbatini P, Bhaskaran D, Revzin M, Smith A, Venkatraman E, et al. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2002;20(3):694-8.
- Tournigand C, Louvet C, Molitor JL, Fritel X, Dehni N, Sezeur A, et al. Long-term survival with consolidation intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer with pathological complete remission. *Gynecol Oncol* 2003;91(2):341-5.
- Bertelsen K, Jakobsen A, Strøyer J, Nielsen K, Sandberg E, Andersen JE, et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993;49(1):30-6.
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(22):1682-91.

The effect of consolidation treatment with intraperitoneal carboplatin in advanced epithelial ovarian cancers

Abstract

Received: 13 Mar. 2014 Accepted: 20 Apr. 2014 Available online: 05 Jun. 2014

Azamsadat Mousavi M.D.¹
Mojgan Karimi-Zarchi M.D.^{2*}
Nadereh Behtash M.D.²
Mahnaz Mokhtari-Gorgani
M.D.³
Nili Mehrdad M.D.³
Mitra Rouhi Medical Student⁴
Seyedhossein Hekmatimoghadam M.D.⁵

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

2- Department of Gynecology Oncology, Fellowship, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

3- Department of Obstetrics & Gynecology, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.

4- Young Researchers and Elites Club, Islamic Azad University, Yazd Branch, Yazd, Iran.

5- Department of Pathology, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

* Corresponding author: Third floor, Kossar Hospital, Shahid Sadoughi Hospital, Safaieh, Yazd, Iran.
Tel: +98- 351-8224100
E-mail: drkarimi2001@yahoo.com

Background: The aim of this study was to assess the role of consolidative intraperitoneal chemotherapy with carboplatin in decreasing relapse and increasing survival in advanced epithelial ovarian cancers, as well as evaluation of its toxicity.

Methods: In this clinical trial 30 patients with epithelial ovarian cancer in stages II-IV who had complete surgery (optimal debulking surgery) received six standard cycles of intravenous carboplatin and paclitaxel. They were enrolled through non-random sequential selection. The control patients were similar to case group in stage (II-IV) and pathology (epithelial ovarian cancer). The control group was evaluated retrospectively through hospital files. This clinical trial performed in Gynecology Oncology department in Tehran Valiasr University Hospital, during 2005-2010. They including 18 cases as the intervention group receiving intraperitoneal chemotherapy and 12 patients as the control group with only retrospective follow-up. The cases received 3 cycles of 400 mg/m² intraperitoneal carboplatin every 21 days following intravenous chemotherapy. Relapse of disease was diagnosed as increasing or even doubling CA125 serum titer during one month, or any CA125 above 100 IU, or an abdominal or pelvic mass in ultrasound or physical exam. Mean survival of two and five years, progression-free interval (PFI), overall survival (OS), relapse, demographic parameters, drug toxicities, pathologic types of cancers in two groups were coded and compared using SPSS 14. Any P<0.05 was considered as a significant difference.

Results: The mean ages of cases and controls were 52.4±8.6 and 55.1±11.5 years. The mean duration of relapse-free survival was 13±8.6 months for the cases and 9.5±4.3 months for the control patients (not statistically different, P>0.05). The mean overall survival for cases and controls were 39±16.5 and 30.8±16.2 months, respectively (no significant difference, P>0.05). The frequency of drug toxicities in the cases was 5.6%, and consisted of mild-to-moderate abdominal pain, nausea and vomiting.

Conclusion: It seems that consolidation therapy with intraperitoneal carboplatin may not increase overall survival, reduce relapse rate or decrease mortality, though it does not induce considerable side effects. Since the mean survival in the intervention group was nine months more than controls, this difference may be clinically significant.

Keywords: carboplatin, consolidation chemotherapy, epithelial ovarian cancer, intraperitoneal injection, survival rate.