

مقایسه رژیم کموتراپی تاکسول - کربوپلاتین با رژیم سیس پلاتین - سیکلوفسفامید در سرطان اپی تلیال تخمدان بعد از جراحی اپتیمال

چکیده

میترا مدرس گیلانی^{*۱}

اعظم السادات موسوی^۱

میترا محمدی فر^۲

نادره بهتاش^۱

فاطمه قائم مقامی^۱

فاطمه سلطانیپور^۳

۱. گروه زنان و مامایی، بخش انکولوژی زنان

۲. دستیار زنان و مامایی

۳. محقق مرکز توسعه پژوهش بیمارستان امام

خمینی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: دستیابی به یک رژیم درمانی مناسب در سرطان اپی تلیال تخمدان به منظور بهبود بقای عمر، یکی از اهداف مهم در انکولوژی زنان محسوب می شود. هر چند قدم اول درمان در سرطانهای تخمدان جراحی اپتیمال می باشد، بسیاری از بیماران نیاز به کموتراپی دارند. با توجه به تغییر رژیم درمانی از (CP) cisplatin+ cyclophosphamide به taxol+ carboplatin (TC) و نتایج درمانی قابل توجه و هزینه کم رژیم قبلی، این مطالعه به منظور مقایسه این دو رژیم درمانی انجام شده است.

روش بررسی: این مطالعه به صورت Historical cohort روی ۷۰ بیمار مبتلا به سرطان اپی تلیال تخمدان مراجعه کننده به بیمارستان ولیعصر بین سالهای ۱۳۸۳-۱۳۷۶ که پس از عمل جراحی کامل، تحت کموتراپی قرار گرفته اند، انجام شده است.

یافته ها: در گروه CP، عوارض گوارشی و مخاطی به طور معنی داری نسبت به گروه TC پایین تر بود. همچنین در گروه TC رابطه معنی داری بین کاهش CA₁₂₅ و مدت زمان فروکش بیماری (remission) وجود نداشت اما در گروه CP با منفی شدن CA₁₂₅ در زیر سه سیکل کموتراپی مدت زمانی که بیمار در remission بسر می برد طولانی تر شده بود (P=۰/۰۲). مدت زمان عاری از تومور در گروه CP طولانی تر بود (P<۰/۰۵). بقاء کلی در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: با توجه به مزایا و نیز مقرون به صرفه بودن رژیم کموتراپی سیس پلاتین، سیکلوفسفامید به نظر می رسد استفاده از این رژیم در بیماران با جراحی اپتیمال می تواند با رژیم تاکسول، کربوپلاتین برابری کند. بررسی این موضوع به صورت وسیع تر توصیه می شود.

کلمات کلیدی: کموتراپی، سرطان اپی تلیال تخمدان، جراحی اپتیمال، بقاء.

*نویسنده مسئول

نشانی: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی

امام خمینی (ره)، بیمارستان ولیعصر، بخش زنان

تلفن تماس: ۶۶۹۳۷۶۶

پست الکترونیک:

dr_mitra_modares_g@sina.tums.ac.ir

مقدمه

به علتی کموتراپی دریافت داشته بودند از مطالعه حذف شدند. دوز داروی مورد استفاده در رژیم تاکسول+ کربوپلاتینوم عبارت بود از: $AUC \times (GFR+25) + carboplatinium(175 \text{ mg/m}^2) + taxol$ و در رژیم سیس پلاتین + سیکلوفسفامید عبارت بودند از: $Cisplatin(75 \text{ mg/m}^2) + cyclophosphamide(750 \text{ mg/m}^2)$. چک لیستی مشتمل بر خصوصیات دموگرافیک، ویژگی‌های بیماری، درمان، عوارض و پی‌گیری بیماران تنظیم و در مورد هر یک از بیماران تکمیل شد. جهت پی‌گیری، علاوه بر پرونده‌ها، از پی‌گیری تلفنی نیز استفاده شد. اطلاعات پس از جمع‌آوری وارد نرم افزار SPSS شد و ضمن بررسی ارتباط فاکتورهای متفاوت، بقاء با استفاده از روش Kaplan - Miere محاسبه و آنالیز گردید. ضمناً اطلاعات بیماران محرمانه بوده و نتایج بدون ذکر نام منتشر شده است.

یافته‌ها

مجموعاً ۷۰ بیمار که تحت دو رژیم درمانی کموتراپی یعنی رژیم سیس پلاتین+ سیکلوفسفامید (۳۰ نفر) و یا تاکسول+ کربوپلاتین (۴۰ نفر) قرار گرفته بودند بررسی شدند. بیماران مورد مطالعه از نظر سن، پاریتی، تظاهرات اولیه، پاتولوژی، grade stage و میانگین سنی مشابه بودند و از نظر آماری تفاوتی با یکدیگر نداشتند (جدول شماره ۱). در گروه TP، ۸۶/۷٪ از بیماران و در گروه درمانی CP، ۶۰٪ عوارض گوارشی داشتند. (P=۰/۰۱). شیوع عوارض مخاطی نیز به ترتیب ۴۶/۷٪ و ۱۵٪ بود که در واقع در رژیم CP شیوع این عوارض تقریباً یک سوم شیوع آن در رژیم TP بوده است (P=۰/۰۰۴). عوارض نوروپاتی کمترین شیوع را در هر دو گروه تحت مطالعه داشت و در گروه‌های درمانی CP و TP به ترتیب ۱۳/۳٪ و ۲/۵٪ از بیماران واجد این عوارض بودند (جدول شماره ۲). ۷۰/۲٪ از بیماران نیاز به کموتراپی مجدد پیدا کردند. شیوع نیاز به کموتراپی مجدد در گروه TP اندکی بیشتر از گروه CP بود که به ترتیب ۷۲٪ در مقابل ۷۵٪ بود. شیوع منفی شدن CA125 در کمتر و یا مساوی سه سیکل در گروه TP و CP به ترتیب ۵۷/۷٪ در مقابل ۷۳/۷٪ بود (P=۰/۱۶). در بیماران دریافت‌کننده کموتراپی در گروه TC رابطه معنی‌داری بین کاهش CA125 و مدت زمان remission وجود نداشت اما در گروه CP با منفی شدن CA125 در زیر سه سیکل کموتراپی مدت زمانی که بیمار در remission بسر می‌برد طولانی شده بود

سرطان تخمدان از شایع‌ترین علل مرگ به‌علت بدخیمی در زنان می‌باشد. میزان ریسک در هنگام تولد برای داشتن سرطان تخمدان در طول زندگی نزدیک به ۱/۵ درصد می‌باشد و احتمال مرگ به‌علت سرطان تخمدان در طول زندگی یک خانم در حدود ۱٪ است.^۱ در حدود ۹۰٪ سرطان‌های تخمدان از منشاء اپی‌تلیوم سلومیک بوده که براساس تقسیم‌بندی پاتولوژیک ۸۰٪-۷۵٪ موارد آن بافت سروز و ۱۰٪ موارد اندومتروئید و موسینوس می‌باشد. گروه با شیوع کمتر شامل Clear cell، Brenner و undifferentiated، هر کدام حدوداً کمتر از ۱ درصد را شامل می‌شوند.^۲ درمان اولیه و اصلی در سرطان تخمدان درمان جراحی است که در آن خود ضایعه سرطانی و در صورت امکان تمام نواحی متاستاتیک برداشته می‌شود. در بررسی‌های انجام شده دیده شده بود که بیمارانی که حداکثر اندازه ضایعه باقیمانده کمتر یا مساوی ۵mm بوده بقای عمر بالاتری داشته‌اند^۳ با توجه به اینکه در بسیاری از موارد بیماری در stage‌های بالا تشخیص داده می‌شود بسیاری از بیماران بعد از جراحی نیاز به کموتراپی خواهند داشت. رژیم کموتراپی ترکیبی در بیماران سرطان اپی‌تلیال تخمدان نسبت به رژیم تک دارویی مزیت دارد.^۴ رژیم‌های کموتراپی حاوی Cisplatin مفیدتر از رژیم حاوی عوامل آلکیلان و یا رژیم ترکیبی است که فاقد سیس پلاتین باشد.^{۵،۶} هر چند رژیم TC (تاکسول، کربوپلاتین) به‌عنوان رژیم اصلی درمان در بیماران سرطان اپی‌تلیال شناخته شده است^{۷،۸} با این حال به‌نظر می‌رسد که این رژیم در بیماران Optimal debulking نسبت به رژیم CP مزیت چندانی نداشته است^۹ همچنین مساله مقرون‌به‌صرفه بودن رژیم کموتراپی CP ما را بر آن داشت تا در این مطالعه به مقایسه این دو رژیم درمانی در فاصله زمانی سالهای ۸۳-۱۳۷۶ در بیمارستان ولیعصر بیردازیم.

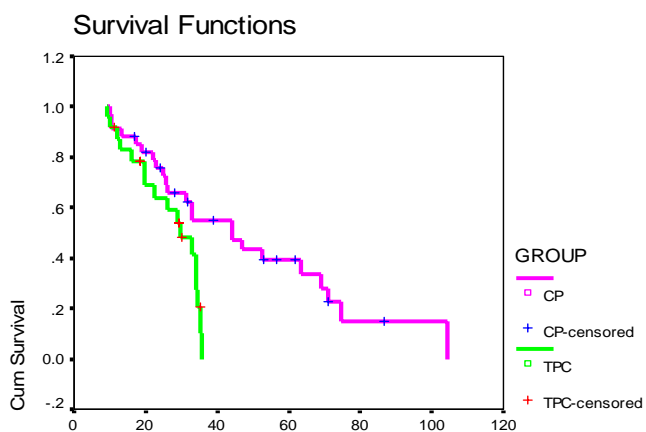
روش بررسی

در این مطالعه که به صورت Historical cohort انجام شد بیماران مبتلا به سرطان اپی‌تلیال که در فاصله سالهای ۸۳-۱۳۷۶ در بیمارستان ولیعصر و توسط تیم جراحی انکولوژی زنان این بیمارستان تحت Optimal debulking قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار گرفت. بیمارانی که در مراکز دیگر تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند و یا

جدول ۲: مقایسه شیوع عوارض در دو رژیم کموتراپی مورد مطالعه

عوارض جانبی	CP		TP		P
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
گوارشی	۲۴	۶۰	۸۶/۷	۲۶	۰/۰۱۵
هماتولوژیک	۲۷	۶۷/۵	۸۳/۳	۲۵	۰/۱۳۴
پوستی	۲۵	۶۲/۵	۶۳/۳	۱۹	۰/۹۴۳
مخاطی	۶	۱۵	۴۶/۷	۱۴	۰/۰۰۴
نوروپاتی	۱	۲/۵	۱۳/۳	۴	۰/۰۸۲
اختلال تست‌های کبدی	۶	۱۵	۳۰	۹	۰/۱۳۰

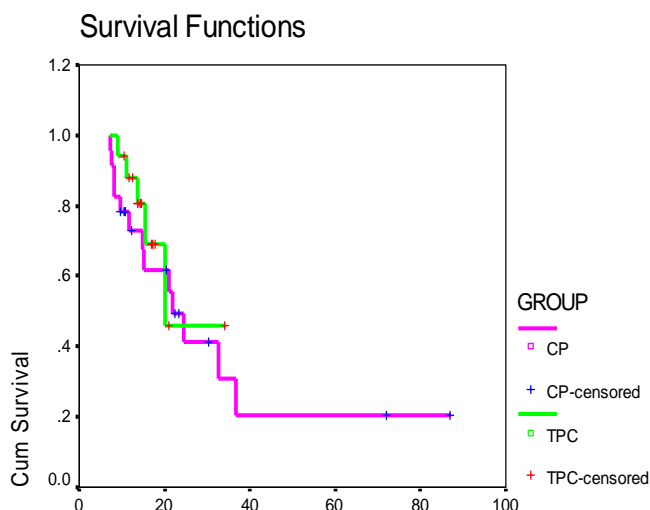
($P=0/02$). میانگین روزهای عاری از تومور در گروه درمانی TP معادل $356 \pm 52/4$ روز و در گروه CP معادل $559/2 \pm 100$ روز بود ($P=0/002$). همچنین متوسط زمان طی شده از اتمام کموتراپی تا عود برای بیمارانی که در رژیم تاکسول+کربوپلاتین قرار داشتند ۲۶/۷۳ ماه بود ($CI95\%: (22/8-30/65)$). در مورد گروه CP متوسط زمان عاری از بیماری ۴۹/۹ ماه بود ($CI95\%: (38/2-61/7)$). همانطور که ملاحظه می‌شود در گروه درمانی CP مدت زمان عاری از تومور طولانی‌تر از گروه TP بوده است ($P=0/02$). در مورد فاصله اتمام کموتراپی تا آخرین ویزیت از نظر بقاء و مرگ، متوسط میزان بقاء برای بیمارانی که تحت رژیم درمانی تاکسول+کربوپلاتین قرار گرفتند ۳۱/۷۸ ماه بود ($CI95\%: 28/47-35/10$) و در مورد رژیم CP به‌طور متوسط بیماران به‌مدت ۶۶/۳۸ ماه زنده بودند ($CI95\%: 51/68-81/07$). کلی متوسط سوروایوال در گروه TP، ۲۴/۵ ماه و در گروه CP، ۳۳/۷ ماه بود. (نمودار شماره ۲).



نمودار ۱: منحنی سوروایوال بر اساس اتمام کموتراپی تا آخرین ویزیت

جدول ۱: مقایسه ویژگی‌های اولیه بیماران در دو گروه شیمی درمانی

	TC n=30	CP n=40
میانگین سنی	۴۳/۸	۵۰/۹۵
Stage (شیوع)		
۱	۴	۹
۲	۹	۵
۳	۱۶	۲۵
۴	۱	۱
Grade (شیوع)		
۱	۱۳	۲۱
۲	۱۶	۱۳
۳	۱	۶
پاتولوژی (شیوع)		
سرور	۲۲	۳۰
موسینوس	۳	۶
اندومترئید	۵	۴
کموتراپی (متوسط سیکل)	۵/۴۷	۵/۳۳
پاریتی (میانگین)	۱۰	۱۲



نمودار ۲: منحنی سوروایوال بر اساس فاصله عود تا آخرین ویزیت

بحث

چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان در ایالات متحده مربوط به سرطان تخمدان است.^۱ بیشتر بیماران در هنگام تشخیص دچار پیشرفت تومور شده‌اند. یکی از پایه‌های اصلی درمان در مراحل پیشرفته کموتراپی است. تا چند سال پیش رژیم کموتراپی سیس پلاتین + سیکلوفسفامید بهترین درمان برای این سرطان بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان‌داد علی‌رغم استاندارد بودن رژیم تاکسول + کربوپلاتین، هنوز استفاده از رژیم CP در بیماران سرطان تخمدان یک جایگزین مناسب می‌باشد. با توجه به اینکه اصل اولیه درمان در سرطان تخمدان Cytoreductive Surgery است. در جراحی optimal تفاوت واضحی در دو گروه مشاهده نمی‌شود. هر چند در مطالعه GOG رژیم تاکسول سیس پلاتین به‌عنوان موثرترین رژیم درمانی معرفی گردیده بود.^۱ اما در مطالعه دیگری^۶ نشان داده شد که در بیماران Optimal debulking رژیم TC در مقایسه با رژیم CP بقای عمر بهتری ندارد. در بررسی‌های انجام شده کاربوپلاتینوم از نظر عوارض گوارشی شیوع پائین‌تری نسبت به cisplatin داشته است.^{۴-۶} با این حال در این مطالعه عوارض گوارشی در رژیم ترکیبی TC نسبت به رژیم CP بیشتر بود که شاید اثر تاکسول عوارض کموتراپی را تشدید نموده است. کاربوپلاتینوم با درصد بالاتری از سرکوب مغز استخوان همراه بوده است اما در بررسی انجام شده، بین عوارض هماتولوژیک تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در بیماران TC شکایت از ضایعات و اولسره‌های دهانی زیادتر بوده است که شاید علت آن

لکوپنی شدید بود اما متأسفانه به‌علت عدم امکان دسترسی به آزمایشات اولیه بیمار امکان بررسی وجود نداشت. تظاهر نورولوژیک در دو گروه به‌صورت شکایت بیمار از پارسستی بوده است که مانند سایر مطالعات در دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. رژیم CP در این مطالعه منجر به افزایش مدت زمان عاری از بیماری گردیده بود و این زمان در منحنی کاپلان مایر به‌طور واضح نمایان است، همین‌طور هزینه پائین‌تر این رژیم کموتراپی نسبت به رژیم TC و مدت زمان admission کوتاه‌تر، و دسترسی بیمارستانی به فرآورده دارویی از مزایای رژیم درمانی سیس پلاتین به‌علاوه سیکلوفسفامید محسوب می‌شود. در این مطالعه بیمارانی که تحت رژیم درمانی CP قرار گرفته بودند در کلیه نتایج مورد بررسی اعم از مسمومیت، عود و بقاء حداقل با رژیم TP مساوی بودند و در بعضی موارد بر آن ارجح بودند. هزینه کمتر و دستیابی و تجویز راحت‌تر رژیم CP به‌همراه این یافته‌ها لزوم تأمل بیشتری را در مورد جایگزینی رژیم TP به‌جای CP متذکر می‌شود. از سوی دیگر این تفاوت می‌تواند تا حدودی به‌علت اثر و فواید کمتر رژیم TP مورد استفاده در بیمارستانهای ما باشد چراکه مقادیر بقاء از مقادیر مورد انتظار برای این رژیم درمانی طبق فرانس‌های خارجی مستقل، از مقایسه آن با رژیم CP کمتر بود. بررسی تاثیرات این رژیم در ابعاد وسیع‌تر نیز ضروری به‌نظر می‌رسد.

سپاسگزاری:

نگارندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به سرکار خانم دکتر شریعت اعلام می‌دارند.

References

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1-6
2. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology, fascicle 23, 3rd series. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology: 1998: 1-168.
3. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 106-15.
4. Swenerton K, Jeffery J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carnichae J, et al. Cisplatin-Cyclophosphamid versus. Carboplatin-Cyclophosphamide in advanced ovarian cancer, a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical trials Group. *J Clinical Oncol* 1992; 10: 718-26.
5. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, Clarke-Pearson D, Mannel R, Hartenbach EM, et al. Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 35: i 373 (Abstract).
6. Roovers JP, Sijmons EA, van Leeuwen JH, Mol BW, Witteveen PO, Slee PH, et al. Is platinum-based chemotherapy with paclitaxel effective in optimally debulked patients with advanced ovarian cancer? *Eur J of Obstet and Gynecol* 2001; 97: 80-4.
7. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Vriesendorp R, Kooyman CD, et al. Randomised trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984; 2: 594-600.
8. Omura G, Blessing Ja, Ehlerich CE, Neijt JP, George M, Guasta Ua JP, et al. Carooptatin in combination therapy for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 9-15.
9. Thope C, Kaern J, Vergote I, Hagen B, Rosenberg P, Bertlesen K, et al. Randomized trials of adjuvant carboplatin versus no treatment in stage 1 high-risk ovarian cancer patient by the Nordic ovarian cancer study group (NOCOVA). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1997; 3: 260-70.
10. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). *Ann Oncol* 1995; 6: 887-93.

Cisplatin, Cyclophosphamide versus Taxol, Carboplatin in Epithelial Ovarian Carcinoma: a clinical trial

Modarres M.^{1*}
 Mosavi A.¹
 Mohammadifar M.²
 Behtash N.¹
 Ghaemmaghami F.¹
 Soltanpour F.³

1- Department of Obstetrics & Gynecology, Division of Gynecology Oncology
 2- Department of Obstetrics & Gynecology
 3- Researcher, Research Development Center of Imam Hospital

Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Background: Access to a safe and efficient chemotherapy regimen for improving the survival and live quality is a goal in ovarian carcinoma. Despite surgery is the base treatment of ovarian cancer, but in most patients chemotherapy is used due to progression of their disease. This study designed to compare two important chemotherapy regimens.

Methods: This historical cohort study compared two chemotherapy regimen; cisplatin (75mg/m²)+ cyclophosphamide (750mg/m²), versus taxol (175mg/m²)+ carboplatinium (GFR+25)×AUC; between 1998-2005 in valiasr hospital. In this study toxicities of two regimes were compared. The survival function in these two groups were analysed with Kaplan-Meire curve.

Results: Gastrointestinal and mucosal toxicity were significantly higher in CP group compared TC group (p=0.02). Also there were no significant relation between decrease of serum CA125 and patient remission length in CP group but in other group with decrease of CA125 in lower than three cycle we had an increase in patient remission period. (P=0.02). Disease free interval in cisplatin group was longer versus taxol group (p<0.05), there was no significant difference in overall survival in two group.

Conclusion: This study revealed that cisplatin plus cyclophosphamide regimen can yet be used as a chemotherapy treatment in ovarian cancer. In this study there was no significant benefit in taxol regimen compared CP. In the adjuvant therapy of epithelial ovarian carcinoma.

Keywords: chemotherapy, survival, ovarian epithelial cancer, optimal debulking surgery.

* Corresponding author
 Department of Obstetrics & Gynecology, Valiasr Hospital, Keshavarz Blvd. Tehran
 Tel: +98-21-66937766
 Email:
 dr_mitra_modares_g@sina.tums.ac.ir