

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

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

چکیده

فرناز آموزگار هاشمی*

احسان حامد اکبری

بینا کلاچچی

ابراهیم عصمتی

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

زمینه و هدف: در طی ۸۰ سال گذشته، رادیوتراپی یک درمان استاندارد برای موارد پیشرفته کانسر سرویکس به‌شمار می‌رفته است. بر اساس تعداد زیادی از مطالعات فاز سه در دهه گذشته، رادیوتراپی همزمان با داروی سیس پلاتین هفتگی به‌عنوان درمان استاندارد موارد پیشرفته درآمده است. علی‌رغم درمان‌های جدید در کانسر سرویکس هنوز این کانسر با موارد عود لوکال و متاستاز بالایی همراه است و مطالعات متعددی درباره اضافه کردن جمسیتابین به‌درمان کمورادیاسیون استاندارد انجام شده است. داروی جمسیتابین یک داروی آنتی‌متابولیت جدید است، این دارو به‌عنوان دارویی حساس‌کننده به اشعه قوی همراه با رادیوتراپی در مطالعات مختلف در کانسر سرویکس استفاده شده است. **روش بررسی:** ۳۰ بیمار مبتلا به کانسر پیشرفته سرویکس (Stage IB2-IVA) در حد فاصل شهریور ۸۸ لغایت شهریور ۸۹ که به درمانگاه رادیوتراپی - انکولوژی بیمارستان امام‌خیمینی مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. جمسیتابین با دوز هفتگی 60mg/m^2 و به‌دنبال آن داروی سیس‌پلاتین هفته/ 35mg/m^2 به‌صورت داخل وریدی همزمان با رادیوتراپی لگن تجویز شد. یک‌ماه و سه‌ماه پس از اتمام درمان، بیماران از نظر عوارض و از نظر پاسخ به‌درمان بررسی شدند. **یافته‌ها:** در ۳۰ بیمار مورد مطالعه میانگین سنی $58/13 \pm 11/83$ سال (حداقل ۲۹ سال و حداکثر ۷۸ سال) و در معاینه سه ماه بعد میزان پاسخ کامل $73/3\%$ و پاسخ نسبی $26/7\%$ بود. در بررسی انمی‌گرید سه در 10% ، لکوپنی‌گرید سه در 10% و ترومبوسیتوپنی‌گرید سه در $3/3\%$ بیماران حین درمان مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج گرفته‌شده در این تحقیق به‌خصوص در مرحله 2B مطالعات تکمیلی فاز دو و سه درباره کمورادیاسیون با جمسیتابین توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: کانسر سرویکس، جمسیتابین، رادیوتراپی.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان

امام‌خیمینی، بخش رادیوتراپی | تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۵۱۸

E-mail: amoozfar@sina.tums.ac.ir

مقدمه

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.^۳ 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.^۴ کانسر سرویکس گسترش موضعی ابتدا به بافت‌های پاراسرویکال، ارگان‌های لگنی بعد به غدد لنفاوی موضعی و آن‌گاه به‌نواحی دوردست، که شایع‌ترین محل آن ریه است، دارد.^۵ درمان

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 به‌شکل 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. بلافاصله سپس پلاتین هفته/۳۵mg/m^۲ (Sobhan Oncology, Iran) 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 می شدند. درمان رادیوتراپی به کل لگن با دوز ۵۵Gy-۵۰ در پنج هفته و سپس براکی تراپی HDR یا MDR یک تا دو هفته پس از ختم درمان رادیوتراپی تا رسیدن دوز نقطه A به حداکثر ۹۰-۸۵ گری داده شد. درمان لگن با چهار فیلد (PA, AP) و دو فیلد لترال) و با دستگاه کبالت ۶۰ انجام شد. محوطه درمان شامل رحم، پاراسرویکس، پارامتر، اوتروساکرال بود. حد فوقانی فیلدهای PA, AP از فضای بین L5-4 و حد تحتانی سوراخ اوبتراتور یا حد تحتانی گسترش تومور با مارژین مناسب و حدود لترال ۱/۵cm مارژین به دیواره لترال لگن بود. برای فیلدهای لترال در قدام، دیواره قدامی سمفیزیس پوبیس و حد خلفی آن فضای S2-S3 می باشد. 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 IIB stage تا IVA) بررسی می شدند. کلیه بیماران باید CXR و سی تی اسکن شکم و لگن و در صورت لزوم پروکتوسکوپی و سیستوسکوپی انجام دهند. تست های خونی شامل CBC, LFT, Cr، اخذ می شد. این اقدامات تشخیصی برای کلیه بیماران مبتلا به کانسر سرویکس انجام شده و تا این مرحله هیچ هزینه اضافی و یا اقدام تشخیص اضافی به بیماران تحمیل نمی شد. تست های خونی شامل CBC, LFT, Cr به طور هفتگی حین درمان تکرار شده و بیماران طبق کلسیفیکاسیون RTOG از نظر عوارض غیرخونی بررسی می شدند. یک ماه بعد و سه ماه 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.

یافته ها

مشخصات بیماران: در ۳۰ بیمار مورد مطالعه میانگین سنی ۵۸/۱۳±۱۱/۸۳ سال (حداقل ۲۹ سال و حداکثر ۷۸ سال) ۵۶/۶۰٪ واجد معاینه بالینی به نفع Stage IIB، ۱۳/۳٪ Stage IIIA، ۱۶/۷٪ Stage IIIB و ۶/۷٪ Stage IVA و LN+ ۶/۷٪ و Stage IVA گزارش شده

موارد پیشرفته که شامل Stage IB2-IVA است با رادیوتراپی است.^۶ در طی ۸۰ سال گذشته، رادیوتراپی یک درمان استاندارد برای موارد پیشرفته به شمار می رفته است.^۷ بر اساس تعداد زیادی از مطالعات فاز سه در دهه گذشته، رادیوتراپی هم زمان با داروی سیس پلاتین هفتگی به عنوان درمان استاندارد موارد پیشرفته درآمده است.^۸ داروی جمسیتابین یک داروی آنتی متابولیت جدید است، این دارو ابتدا به صورت محدود و تک دارویی در موارد عود یا متاستاتیک کانسر سرویکس استفاده شد. مطالعات انجام شده در مورد رادیوتراپی با شیمی درمانی هم زمان با داروی سیس پلاتین و جمسیتابین به شکل فاز I و II انجام شده است. در این مطالعات جمسیتابین با دوزهای مختلف بین ۳۰mg/m^۲ تا ۱۵۰mg/m^۲ هفتگی استفاده شده است.^۹ دوز قابل تحمل دارو به طور متوسط ۱۰۰mg/m^۲ هفتگی جمسیتابین بوده است.^{۱۰،۱۱} در مطالعه Pattaranutaporin که به شکل یک مطالعه فاز I و روی ۱۹ بیمار مبتلا به کانسر پیشرفته سرویکس انجام شد، یک دوز فیکس ۳۰۰mg/m^۲ هفتگی داروی جمسیتابین هم زمان با رادیوتراپی با توکسیستی متوسط و پاسخ کامل ۸۹٪ همراه بوده است.^{۱۲} در مطالعه Umanzor به شکل یک مطالعه فاز II، ۲۳ بیمار پیشرفته سرویکس با داروی سیس پلاتین (۴۰mg/m^۲) و جمسیتابین (۱۲۵mg/m^۲) هفتگی هم زمان با رادیوتراپی درمان شدند و در بررسی یک ساله ۸۰ درصد بیماران شواهد دال بر عود نداشته اند.^{۱۳} 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 می دهند، درصدد بر آمدیم که با طراحی یک مطالعه فاز II به بررسی کارایی و عوارض ناشی از اضافه کردن داروی جمسیتابین با دوز ۶۰mg/m^۲ هفتگی به درمان استاندارد کانسر سرویکس پیشرفته پردازیم.

روش بررسی

این مطالعه، یک مطالعه فاز ۲ است. تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس پیشرفته 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 ۶۰mg/m^۲

جدول-۱: میزان پاسخ به درمان در پی‌گیری یک و سه‌ماه بعد از خاتمه درمان

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

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

مرحله بیماری	پاسخ کامل	پاسخ نسبی
2b	۱۶ (۹۴/۱)	۱ (۵/۹)
3a	۲ (۵۰)	۲ (۵۰)
3b	۳ (۶۰)	۲ (۴۰)
4a	۱ (۵۰)	۱ (۵۰)
4a LN+	۰	۲ (۱۰۰)

جدول-۳: عوارض خونی حین درمان

بررسی سوم	بررسی دوم	بررسی اول	عوارض
			آنمی
۳۶/۶	۳۶/۶	۴۰	گرید ۱
۳۳/۳	۳۳/۳	۲۳/۳	گرید ۲
۰	۱۰	۰	گرید ۳
			لکوپنی
۱۳/۳	۳۳/۳	۳/۳	گرید ۱
۴۰	۱۰	۶/۶	گرید ۲
۱۰	۱۰	۰	گرید ۳
			ترومبوسیتوپنی
۳۳/۳	۳/۳	۳/۳	گرید ۱
۶/۶	۰	۰	گرید ۲
۳/۳	۰	۰	گرید ۳

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

عوارض	حین درمان	سه ماه پس از درمان
تهوع و استفراغ		
گرید ۲	۳۶/۷	۰
گرید ۳	۱۳/۳	۰
سیستیت		
گرید ۲	۳۳/۳	۳۰
گرید ۳	۱۰	۰
اسهال		
گرید ۲	۴۶/۷	۱۰
گرید ۳	۱۰	۰
درماتیت		
گرید ۲	۳۶/۷	۶/۷
گرید ۳	۱۰	۰

بودند. ۶۶/۷ بیمار با توتال دوز ۵۴Gy، ۱۳/۳ با دوز ۵۲Gy و ۲۰٪ با دوز Gy با دستگاه کبالت ۶۰ تحت درمان اکسترنال رادیوتراپی قرار گرفتند.

نتایج درمان: میزان پاسخ کلینیکی به‌درمان در معاینه اولیه و معاینه سه ماه بعد در جدول ۱ و بر حسب پاسخ به‌درمان بر حسب Stage در معاینه سه ماه بعد از ختم درمان در جدول ۲ به‌شرح زیر گزارش می‌شود. همان‌گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود افزایش Stage از 2b به 3b و 4a LN+ به‌طور معنی‌داری با کاهش پاسخ به‌درمان همراه بود ($P < 0.05$). پس از مراجعه سه 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 حداکثر ۲/۵ سانتی‌متر در ناحیه سرویکس داشته‌اند که جهت جراحی سالویج ارجح شدند. در این میان هفت نفر (۲۳/۳٪) شواهد دال بر متاستاز کبدی (دو نفر)، LAP پارائورتیک (سه نفر) و جدار لگن (دو نفر) داشته‌اند. لازم به‌توضیح است که از این هفت نفر، پنج نفر فاقد شواهد درگیری 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

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 بستری بیماران به‌دلیل عوارض خونی یا

هسته‌ای در تومور می‌شود و اثرات کموتراپی هم‌زمان را افزایش می‌دهد.^{۱۶،۱۷} در مطالعه Zebra به‌شکل یک مطالعه فاز II، با دوز هفتگی سیس پلاتین 40mg/m^2 جمسیتابین 125mg/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 67% و سوریوال پنج ساله 72% بوده است. پاسخ به‌درمان در مدت ۱۴ ماه به‌صورت 89% پاسخ کامل، 8% پاسخ نسبی و 3% عدم پاسخ بوده است.^{۱۴} در مطالعه Alvarez از جمسیتابین 30mg/m^2 هفته‌ای دو بار و سیس پلاتین 30mg/m^2 هفتگی با رادیوتراپی استفاده شد میزان پاسخ کامل 86% پاسخ نسبی 2% و عدم پاسخ 8% و میزان عوارض گرید سه و چهار خونی به‌شکل 4% ترومبوسیتوپنی، 4% نوتروپنی و 6% آنمی بوده است. با توجه به این‌که در مطالعه ما میزان عوارض خونی به‌شکل $3/3\%$ ترومبوسیتوپنی گرید سه، $9/9\%$ لکوپنی گرید سه و 10% آنمی گرید سه بدون عوارض گرید چهار بوده است. عوارض خونی تقریباً مشابه این مطالعه بوده است. میزان پاسخ به‌درمان در این مطالعه در ماه سوم پس از درمان به‌میزان $73/3\%$ پاسخ کامل و $26/7\%$ 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 80% پاسخ کامل و $13/3\%$ پاسخ نسبی بوده است. در این مطالعه میزان عوارض به‌صورت 19% سیستیت 15% پروکتیت و 18% واژینیت بوده است. تفاوتی که بین مطالعه ما و Aghili وجود دارد این است که در مطالعه Aghili $72/5\%$ بیماران در Stage IIB و در مطالعه ما $56/6\%$ Stage IIB و بقیه پیشرفته‌تر بوده‌اند که این می‌تواند توجیه‌کننده میزان کم‌تر پاسخ کامل به‌درمان در مطالعه ما باشد.^{۱۹} در مطالعه مشابه Amouzegar Hashemi میزان پاسخ به‌درمان در کانسر سرویکس که تحت کمورادیاسیون با سیس پلاتین قرار گرفتند 81% پاسخ کامل در مدت ۱۸ ماه و 19% عود لوکال و متاستاز بوده است. تفاوتی که بین مطالعه ما و مطالعه Amouzegar Hashemi وجود دارد این است که در مطالعه Amouzegar Hashemi 61% بیماران در Stage IIB و پایین‌تر ولی در مطالعه ما $56/6\%$ Stage IIB 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، Zebra،

عدم تحمل خوراکی پنج بیمار ($16/7\%$) بوده است و قطع درمان در هشت نفر ($26/7\%$) 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 کموتراپی هم‌زمان در کانسر سرویکس شده است. از آنجا که کانسر سرویکس در کشورهای در حال توسعه اغلب با مراحل پیشرفته ظاهر می‌شود و رادیوتراپی به‌تنهایی با میزان عود بالایی همراه است. مطالعات زیادی درباره مشخص کردن یک رژیم استاندارد شیمی‌درمانی هم‌زمان برای افزایش اثرات رادیوتراپی انجام شده است. عمده محققان بر این اعتقادند که شیمی‌درمانی هم‌زمان با رادیوتراپی در کانسر سرویکس با افزایش اثرات درمانی همراه است. پنج مطالعه راندومیزه فاز III نشان دادند که اضافه کردن سیس پلاتین به رادیوتراپی باعث کاهش میزان مرگ و میر ناشی از کانسر به‌میزان 30% تا 50% می‌شود، یک متا‌آنالیز که 4580 بیمار را در 19 مطالعه راندومیزه بررسی کرده بود اثبات کرد که کمورادیوتراپی بر رادیوتراپی ارجح است.^۹ در یک مطالعه بزرگ استفاده از رادیوتراپی در کانسر سرویکس از 62% در سال 1983 به 42% در 1990 رسیده است.^{۱۱} اگرچه میزان توکسیسیتی درمان به‌طور واضحی افزایش می‌یابد. در یک مطالعه توسط Henry در مقایسه بین رادیوتراپی و کمورادیاسیون با سیس پلاتین نشان داده شد که اضافه کردن سیس پلاتین 40mg/m^2 هفتگی باعث افزایش گرید و عوارض هماتولوژیک از دو به 21% و عوارض گوارشی از پنج به 14% می‌شود.^{۱۴،۱۵} جمسیتابین به‌عنوان یک داروی آنتی‌متابولیت باعث افزایش حساسیت سلول‌های تومورال به اشعه می‌شود. مکانیسم‌های متعددی در این‌باره مطرح شده است، براساس مطالعات مختلف کلینیکی دیده شده است که جمسیتابین باعث ترسیم آسیب DNA ناشی از رادیاسیون، افزایش زمان حضور سلول در فاز G2-S می‌شود. به‌علاوه جمسیتابین اثر سینرژیک با نمک‌های پلاتینی در مطالعات In vitro داشته است. دیده شده است که استفاده از جمسیتابین قبل از سیس پلاتین باعث تشدید پیش مهار ترمیم

جدار لگنی، لنگانویاتی پارائورتیک یا متاستاز کبد داشته‌اند. با توجه به این‌که علی‌رغم درمان‌های جدید در کانسر سرویکس هنوز این کانسر با موارد عود لوکال و متاستاز بالایی همراه است و مطالعات متعددی درباره اضافه کردن جمسیتابین به‌درمان کمورادیاسیون استاندارد انجام شده است. مطالعات تکمیلی فاز دو و سه درباره کمورادیاسیون با جمسیتابین با حجم بیمار بیش‌تر و دستگاه شتاب‌دهنده در کانسر سرویکس در انستیتو کانسر توصیه می‌شود.

Umanzor و غیره برشمرده اول پیشرفته‌تر بودن بیماران و دوم زمان بین ختم درمان اکسترنال رادیوتراپی تا شروع براکی‌تراپی بوده است. طبق بررسی‌های ما، مطالعه جز معدود 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، ۵۳/۳٪ (۱۶ نفر) MRI شکم و لگن کاملاً نرمال ۱۶/۷٪ (پنج نفر) شواهد دال بر باقی‌مانده در سرویکس و 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.
- Vizcaino 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, Jaremtchuk 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

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

Abstract

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

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

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