

# درمان بیماران مبتلا به کانسر سرویکس

## چکیده

درمان اولیه کانسر سرویکس در مراحل اولیه‌ی جراحی یا رادیوتراپی می‌باشد که از جراحی در بیمارانی که تمایل به حفظ باروری داشته و یا ضایعات کوچک‌تر IB1، Stage IA و IIA1 انتخابی دارند استفاده می‌شود. معمولاً درمان اولیه انتخابی IVA تا Stage IB2 و نیز برای بیمارانی که کاندید هیستریکتومی نیستند، کمورادیاسیون همزمان می‌باشد. در بیماران متاستاتیک درمان بصورت شیمی درمانی سیستماتیک برپایه‌ی سیس پلاتین با یا بدون رادیوتراپی جهت کنترل بیماری لگنی یا علائم بیماری است.

**کلیدواژگان:** کانسر سرویکس، رادیوتراپی، براکی تراپی، هیستریکتومی.

## درمان اولیه

درمان اولیه‌ی کانسر سرویکس در مراحل اولیه، جراحی یا رادیوتراپی است. جراحی بطور معمول برای بیمارانی در مراحل اولیه که کاندید حفظ باروری هستند و ضایعات کوچک‌تر همانند Stage IA، IB1 و IIA1 انتخابی اختصاص داده می‌شود. کمورادیاسیون همزمان بطور معمول درمان اولیه‌ی انتخابی برای Stage IB2-IVA براساس نتایج ۵ تریال کلینیکی تصادفی است. کمورادیاسیون همچنین برای بیمارانی که کاندیدی برای هیستریکتومی نیستند، می‌تواند استفاده شود.

اگرچه برخی مطالعات، درمان مخصوص برای آدنوکارسینوما را بررسی کردند، ولی آنها بطور معمول به روشی مشابه SCC درمان می‌شوند.

رادیوتراپی لگن یا کمورادیاسیون بطور ثابت منجر به نارسایی تخمدان در زنان پره منوپوز می‌شود. جهت حفظ عملکرد هورمونی، جابجایی تخمدان ممکن است پیش از رادیوتراپی لگن برای زنان جوان‌تر از ۴۵ سال دارای SCC در نظر گرفته شود. زمانی که از کمورادیاسیون همزمان استفاده می‌کنیم، کموتراپی باید در طی دوره پرتودرمانی خارج لگن انجام شود و از کموتراپی ادجوانت تنها باید در تریال‌های بالینی استفاده شود.

## بیماری در مرحله اولیه Early-stage

پس از ارزیابی بالینی و مرحله بندی دقیق، درمان اولیه کانسر سرویکس در مراحل اولیه بصورت جراحی یا رادیوتراپی است. برنامه ریزی درمان، طبق FIGO طبقه بندی می‌شود. در سال ۲۰۱۲ یک الگوریتم جدید حفظ باروری برای بیماران انتخابی با stage IA و IB1 اضافه شد ولی جراحی با حفظ باروری عموماً برای بیماران دارای تومورهای نورواندوکراین سلول کوچک، آدنوکارسینومای تایپ معده، یا Malignum Adenom بدلیل ماهیت پرریسک و کمبود داده‌ها توصیه نمی‌گردد. گزینه‌های توصیه شده برای بیماری Stage IA1 بستگی به نتایج

کونیزاسیون دارد و اینکه آیا بیماران:

۱. می‌خواهند باروری شان را حفظ کنند.

۲. از نظر پزشکی قابل جراحی هستند.

۳. LVSI دارند.

وسعت دایسکشن غدد لنفاوی به این موارد وابسته است:

- درگیری غدد لنفاوی لگنی

- وجود یا نبود LVSI

- سایز تومور

### Stage IA1 و تمایل به حفظ باروری

برای بیمارانی که تمایل به حفظ باروری دارند کونیزاسیون با یا بدون دایسکشن غدد لنفاوی لگنی توصیه می‌گردد. هدف پس از کونیزاسیون در موارد تهاجمی و HSIL رسیدن به مارژین منفی است که در صورتی که مارژین منفی بود و LVSI وجود نداشت، بیمار می‌تواند observe شود. در صورتی که مارژین مثبت بود، برای بررسی دقیق‌تر عمق تهاجم، تکرار کونیزاسیون یا تراکتکتومی باید انجام پذیرد. احتمال مارژین مثبت پس از کونیزاسیون در بیمارانی که کورتاژ مثبت داشته یا حجم تومور بزرگتر است، بیشتر می‌باشد.

در بیماران Stage IA1 با LVSI کونیزاسیون یا رادیکال تراکتکتومی به همراه لنفادنکتومی یا SLN Mapping لگنی به روش لاپاراسکوپی، استراتژی مناسب می‌باشد. بعد از تکمیل دوره بچه‌زایی، هیستریکتومی در وجود عفونت HPV مزمن و یا تکرار پاپ اسمیر غیر نرمال می‌تواند در نظر گرفته شود. برای زنان جوان پره مونوپوز (بیش از ۴۵ سال) با SCC که هیستریکتومی تنها می‌شوند، شانس متاستاز تخمدانی پایین است.

### Stage IA1 و عدم نیاز به حفظ باروری

در این بیماران عمدتاً در نبود LVSI هیستریکتومی ساده توصیه می‌شود ولی هیستریکتومی رادیکال مودیفیه به همراه SLN Mapping یا دایسکشن غدد لنفاوی، جراحی انتخابی در موارد LVSI و نیز مارژین در گیر با کارسینوم پس از کونیزاسیون می‌باشد. دایسکشن غدد لنفاوی پارا آئورت نیز در وجود درگیری غدد لنفاوی لگنی توصیه می‌گردد.

### Stage IA2 و تمایل به حفظ باروری

در این بیماران درمان انتخاب رادیکال تراکتکتومی و دایسکشن غدد

لنفاوی لگنی به همراه نمونه برداری از غدد لنفاوی پارا آئورت است. SLN Mapping می‌تواند مد نظر باشد. گزینه درمانی دیگر کونیزاسیون و observation است در صورتی که مارژین‌ها منفی بوده و دایسکشن غدد لنفاوی لگنی نیز فاقد درگیری باشد.

### Stage IA2 و عدم نیاز به حفظ باروری

درمان توصیه شده در این بیماران شامل هیستریکتومی رادیکال به همراه دایسکشن غدد لنفاوی لگنی دوطرفه با یا بدون نمونه برداری غدد لنفاوی پارا آئورتیک می‌باشد. SLN Mapping نیز می‌تواند در نظر گرفته شود. دایسکشن غدد لنفاوی پارا آئورتیک در بیماران با درگیری غدد لنفاوی لگنی شناخته شده یا مشکوک توصیه می‌شود. روش‌های جراحی کمتر رادیکال برای بیماران با Stage IA2 موضوع تحقیق در حال انجام است. رادیوتراپی خارجی به همراه براکی تراپی (بطور سنتی 70-80Gy به نقطه A) یک گزینه درمانی برای بیمارانی است که از نظر پزشکی قابلیت جراحی ندارند یا کسانی که جراحی را رد می‌کنند.

### بیماری Stage IB, IIA

بسته به Stage و حجم تومور، بیماران دارای تومورهای Stage IB, IIA می‌توانند با جراحی، رادیوتراپی یا کمورادیاسیون همزمان درمان شوند. جراحی با حفظ باروری تنها برای بیماران انتخابی Stage IB1 توصیه می‌شود. یک PET/CT Scan ترکیبی می‌تواند به منظور جلوگیری از بیماری خارج لگنی قبل از تصمیم راجع به چگونگی درمان این بیماران انجام شود. Staging به روش جراحی یا سایر مودالیت‌های تصویربرداری نیز می‌تواند کمک کننده باشند.

### Stage IB1 و تمایل به حفظ باروری

برای بیمارانی که تمایل به حفظ باروری دارند، تراکتکتومی به همراه رادیکال دایسکشن غدد لنفاوی لگنی با یا بدون نمونه برداری لئف نود پارا آئورتیک یک گزینه برای بیماری Stage IB1 می‌باشد؛ اما بطور معمول برای تومورهای ۲ سانتی متر یا کمتر استفاده می‌شود. (۲)

SLN Mapping نیز قابل استفاده است.

تومورهایی که ۲ تا ۴ سانتی متر هستند، باید برای یک رویکرد حفظ باروری بدقت انتخاب شوند چون خیلی از آنها ممکن است به درمان ادجوانت پس از جراحی به علت ریسک فاکتورهای پاتولوژیک نیاز داشته



باشند. (مثلا وجود معیارهای sedlis یا درگیری غدد لنفاوی).

در یک بررسی، نتایج آنکولوژیک زمانی که تراکتومی رادیکال را با رادیکال هیستریکتومی برای بیماران دارای سرویکال کارسینومای Stage IB1 مقایسه کردند، پس از ۴ سال مشابه بودند.

## Stage IB, IIA و عدم نیاز به حفظ باروری

جراحی اولیه متشکل از رادیکال هیستریکتومی بعلاوه دایسکشن غدد لنفاوی لگنی دوطرفه با یا بدون نمونه برداری لنف نود پارا آئورتیک می باشد. از SLN Mapping نیز می توان برای Stage های IB1 و IIA1 استفاده نمود.

طبق گایدلاین NCCN جراحی مناسب ترین گزینه برای بیماران دارای Stage IB1 و IIA1 می باشد، اگرچه کمورادیاسیون همزمان مناسب ترین گزینه برای Stage IB2 یا IIA2 براساس مطالعات رندومیزه است (۳). دایسکشن غدد لنفاوی پارا آئورتیک ممکن است برای بیماران با تومورهای بزرگتر و بیماران ندول لگنی مشکوک یا شناخته شده انجام شود.

برخی توصیه می کنند که دایسکشن غدد لنفاوی لگنی باید در ابتدا انجام شود و اگر منفی بود، سپس هیستریکتومی رادیکال انجام گیرد. اگر غدد لنفاوی درگیر باشند، هیستریکتومی منع می شود و این بیماران باید تحت کمورادیاسیون قرار بگیرند.

برای بیماران با تومورهای Stage IB یا IIA (شامل کسانی که کاندید هیستریکتومی نیستند)، گزینه انتخابی دیگر رادیوتراپی لگنی و براکی تراپی (نقطه A - 75-80 Gy) با یا بدون کموتراپی با سیس پلاتین همزمان است. اگرچه کمورادیاسیون همزمان در درمان قطعی بیماری های Advance Stage موثر واقع شده است، این روش بطور اختصاصی در بیماران با Stage IB1 یا IIA2 بررسی نشده است و در موارد تومورهای کوچک تر باید منافع آن به مضراتش سنجیده شود.

در بیماران با تومور کلینیکی Stage IB2 یا IIA2 که با تابش تحت درمان قطعی قرار می گیرند، کموتراپی همزمان شامل سیس پلاتین نشان داده شده است که بطور قابل ملاحظه ای بقای بیماران را افزایش می دهد.

استفاده از هیستریکتومی ادجوانت پس از تجویز کمورادیاسیون در تومورهای Stage IIA2 یا IB2 همراه بهبود کنترل بیماری لگنی بوده است ولی اثری روی OS نداشته و همراه با افزایش عوارض می باشد.

این مسئله در Cochrane review که اخیرا انجام شد نیز ثابت شد که

باعث بهبود OS نمی شود. عوارض جانبی پس از جراحی ادجوانت بیشتر است اما ممکن است با استفاده از تکنیک لاپاروسکوپی کاهش یابد. هیستریکتومی ادجوانت بطور روتین انجام نمی شود، این روش ممکن است در بیمارانی که حجم بیماری یا آناتومی رحم مانع پوشش کافی با براکی تراپی شود، در نظر گرفته شود.

## بیماری پیشرفته Advanced-stage

این دسته بندی بطورستی شامل بیماران Stage IIB-IVA می شود (برای مثال: بیماری لوکال پیشرفته) با این حال هم اکنون بسیاری از آنکولوژیست ها بیماران IIA2 و IB2 را نیز در دسته ی پیشرفته در نظر می گیرند.

برای بیماران با تومورهای پیشرفته تر که تحت کمورادیاسیون اولیه هستند، حجم تحت رادیوتراپی بسیار مهم است. بررسی های تصویری رادیولوژیک (شامل PET/CT) برای بیماران Stage IB2 یا بالاتر جهت ارزیابی گسترش خارج لگنی تومور یا درگیری غدد لنفاوی پیشنهاد می شود.

MRI جهت بررسی میزان بیماری لوکال و کمک به طراحی درمان تابش مفید است. با این حال بیوپسی سوزنی از ضایعات غیرنرمال خارج رحمی می تواند برای بررسی یافته های تصویربرداری مشکوک در نظر گرفته شود. جراحی Staging (برای مثال جراحی لنف نودهای اکستراپریتونئال یا لاپاروسکوپی) همچنین یک گزینه قابل توجه برای این بیماران است. جراحی Staging همچنین ممکن است درگیری میکروسکوپی غدد لنفاوی را نمایان سازد که با تصویربرداری رادیولوژیک قابل تشخیص نیست.

برای بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی و با بیماری محدود به لگن فقط از طریق جراحی Staging، درمان شامل رادیوتراپی لگنی با کموتراپی همزمان مبتنی بر سیس پلاتین و سپس براکی تراپی است.

رژیم های قابل قبول حال حاضر برپایه ی سیس پلاتین همزمان شامل سیس پلاتین هفتگی یا ترکیبی از سیس پلاتین /فلورواوراسیل که هر ۳ تا ۴ هفته در طول رادیوتراپی داده می شود، می باشد.

یک تریال تصادفی فاز III بین المللی گزارش کرد که سیس پلاتین /جسمیتابین همزمان با رادیوتراپی به همراه ۲ سیکل کموتراپی اضافی پس از رادیوتراپی، باعث بهبود PFS و OS می شود، زمانی که با یک رژیم استاندارد رادیوتراپی لگنی با سیس پلاتین همزمان مورد مقایسه قرار

طبق این تریال دیده شد رادیوتراپی ادجوانت لگنی پس از پیگیری ۱۲ ساله باعث بهبود PFS و OS می‌شود (۱).

ریسک فاکتورهای بالقوه ممکن است محدود به sedlis criteria (تهاجم ۱/۳ استروما، LVSI و سائز تومور) نباشد. ریسک فاکتورهای دیگر عبارت‌اند از: هیستولوژی تومور (وجود جزء ACA) و وجود مارژین مثبت یا نزدیک.

در یک بررسی، اخیراً یک مدل چهارفاکتوری از ریسک فاکتورهای متوسط در بیماران با کانسر سرویکس Stage IB تا IIA را معرفی نمودند. ریسک فاکتورهای پیشنهادی عبارت‌اند از: سائز تومور ۳cm، تهاجم استرومای عمقی در ۱/۳ خارجی سرویکس، پاتولوژی ACA، LVSI یا Adenosquamous carcinoma. در این بیماران، در نظر گرفتن دو فاکتور جهت افزایش احتمال عود پس از هیستریکتومی رادیکال مفید بودند. رادیوتراپی لگنی ادجوانت با سیس پلاتین همزمان با یا بدون براکی تراپی واژینال برای بیماران با درگیری غدد لنفاوی لگنی یا پارامتر و مارژین مثبت جراحی توصیه می‌گردد. این بیماران، پرخطر در نظر گرفته می‌شوند. براکی تراپی واژینال ممکن است یک بوست سودمند برای افراد دارای مارژین‌های مخاطی مثبت باشد.

کمورادیاسیون همزمان ادجوانت در مراحل اولیه بیماری که رادیکال هیستریکتومی و لنفادنکتومی لگنی انجام می‌دهند، OS را بطور قابل توجهی در بیماران پرخطر افزایش می‌دهد ولی این سودمندی ممکن است بیش از همه در بیماران با درگیری لنف نود درک شود.

بر اساس نتایج جراحی اولیه، ممکن است تصویربرداری برای تعیین وجود یا عدم وجود متاستازهای دور دست توصیه گردد که در صورت وجود متاستازهای مشکوک، بیوپسی از آنها توصیه می‌شود. در زنان فاقد متاستازهای دور دست، درمان پیشنهادی extended field EBRT، (شامل لنف نودهای لگنی و پارائورتیک) با سیس پلاتین همزمان و با یا بدون براکی تراپی می‌باشد. برای بیماران با متاستازهای دور دست، درمان پیشنهادی کموتراپی سیستمیک با یا بدون رادیوتراپی می‌باشد. طبق گایدلاین NCCN، استفاده از کموتراپی نئوادجوانت جز در تریال‌های بالینی پیشنهاد نمی‌گردد.

#### References:

1. THOMAS GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340:1198-1200.
2. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. oncology outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol oncol 2008;111:255-260.
3. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA Cervical cancer.
4. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic oncology group study. gynecol oncol 1999;73:177-183.

گرفت، ولی توکسیستیتی درمان بالاتر بود. بررسی برای متاستاز در بیماران با درگیری غدد لنفاوی یا پارائورت در تصویربرداری توصیه می‌شود. جراحی غدد لنفاوی اکستراپریتونال پس از انجام Extended-field EBRT همراه با سیس پلاتین و براکی تراپی باید مورد توجه قرار گیرد.

#### بیماری متاستاتیک

برای بیماران متاستاتیک دور دست (برای مثال Stage IVB)، درمان اولیه اغلب کموتراپی برپایه سیس پلاتین می‌باشد. در این شرایط رادیوتراپی ممکن است برای کنترل بیماری لگنی یا علائم بیماری در نظر گرفته شود.

#### درمان ادجوانت

درمان ادجوانت بعد از رادیکال هیستریکتومی بسته به یافته‌های جراحی و Stage بیماری اندیکاسیون دارد. Observation برای بیماران با Stage های IB1، IA2، یا IIA1 که مارژین منفی بود و درگیری غدد لنفاوی یا پارامتر نداشته و هیچ ریسک فاکتور منفی ندارند (Sedlis Criteria) مناسب است. رادیوتراپی لگنی با یا بدون کموتراپی با سیس پلاتین برای بیماران Stage IA2، IB، IIA1 که بعد از جراحی درگیری غدد لنفاوی نداشته اما تومورهای اولیه بزرگ، تهاجم عمقی به استروما و LVSI برای کانسر سرویکس (Sedlis criteria) را دارا می‌باشند، توصیه می‌شود.

استفاده از رادیوتراپی ادجوانت لگنی در مقابل عدم درمان‌های ادجوانت در یک تریال رندومیزه (GOG92) در بیماران انتخابی با کارسینومای سرویکس نود منفی Stage IB پس از هیستریکتومی و لنفادنکتومی لگنی مورد آزمایش قرار گرفت (۴).

فرض بر این بود که بیماران دارای ریسک متوسط که حداقل ۲ ریسک فاکتور زیر را داشته باشند، مورد بررسی قرار گیرند:

۱. تهاجم استرومایی بیش از ۱/۳

۲. درگیری فضای لنفاوی مویرگی

۳. دیامتر تومور سرویکس بیش از ۴ سانتی متر