2014

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

تقييم فعالية التوبوتيكان مشاركة مع السيسبلاتين في معالجة الحالات المتقدمة والناكسة من سرطان عنق الرحم

Evaluation of Topotecan Efficacy combined with Cisplatin in the Treatment of Recurrent and Locally Advanced Cervical Cancer

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في المعالجة الكيماوية للأورام

برئاسة وإشراف: أ.د. آصف ديوب

إعداد طالب الدراسات العليا: د. عبد الرحمن أديب أبو رومية

المحتويات.

١- الدراسة النظرية.

- الوبائيات Epidemiology.
- النزح اللمفي Lymphatic Drainage لعنق الرحم.
- أنظمة التصنيف الخلوي لآفات عنق الرحم Cytologic Classification Systems for Cervical Neoplasms.
- السرطانة الغازية مجهرياً Microinvasive Carcinoma.
- السرطانة الغازية شائكة الخلايا Invasive Squamous Cell Carcinoma.
- السرطانة الغدية Adenocarcinoma في عنق الرحم.
- السرطانة صغيرة الخلايا الكشمية Anaplastic Small Cell Carcinoma/ السرطانة العصبية الصماوية Neuroendocrine Carcinoma.
- التظاهرات السريرية Clinical Manifestation.
- التشخيص Diagnosis.
- التقييم الجراحي Surgical Evaluation للانتشار الموضعي Regional Spread.
- العوامل الإنذارية Prognostic Factors.
- العلاج Treatment.
- المشاكل الخاصة بالعلاج Special Treatment Problems.

٢- الدراسة العيانية.

- ملخص Abstract الدراسة العملية.
- مقدمة Introduction.
- المرضى Patients والطرائق Methods.
- النتائج Results.
- المناقشة Discussion.
- المقارنة Comparison مع الدراسات العالمية.
- الاستنتاج Conclusion.
- التوصيات Recommendation.

الوبائيات Epidemiology.

تقدر الجمعية الأمريكية للأورام American Cancer Society (ACS) أنه وفي عام 2010 في الولايات المتحدة تم تشخيص 12200 حالة جديدة من سرطان عنق الرحم الغازي Invasive وكان هناك 4210 حالة وفاة بسبب سرطان عنق الرحم، وهو ما يمثل حوالي 1.5% من مجموع وفيات Mortality السرطان لدى النساء [1]. في الولايات المتحدة وغيرها من البلدان المتقدمة، انخفضت معدلات الوفيات المتناسبة مع العمر Age-adjusted الناجمة عن سرطان عنق الرحم بشكل طردي منذ عام 1930.على الرغم من هذا التحسن الذي يُعد بالدرجة الأولى نتيجة لاعتماد برامج الفحص الروتيني، فقد بدأت معدلات الوفيات الناجمة عن سرطان عنق الرحم بالانخفاض قبل تنفيذ فحص بابانيكولاو Papanicolaou، مما يشير إلى أن هناك عوامل أخرى غير معروفة قد تلعب بعض الدور في ذلك [1].

إن نسب الوقوع العالمية International Incidence لسرطان عنق الرحم تعكس الاختلافات في المواقف الثقافية تجاه التخالط الجنسي Sexual Promiscuity والاختلافات في نفوذية Penetration برامج الفحص الشامل Mass Screening Programs لعموم الجمهرة. نسب الوقوع المرتفعة تميل إلى الحدوث عند السكان الذين لديهم معدلات مسح منخفضة جنباً إلى جنب مع نسبة انتشار عالية من الانتان بالفيروس الحليمومي البشري Human Papillomavirus (HPV) والمواقف المتحررة Liberal Attitude نسبياً تجاه السلوك الجنسي [1]. معدلات الإصابة بسرطان عنق الرحم الغازية عالية وخاصة في أمريكا اللاتينية وجنوب وشرق أفريقيا والهند، وبولينيزيا (في المحيط الهادي)؛ وفي العديد من هذه البلدان النامية Developing Countries، يعتبر سرطان عنق الرحم هو السبب الرئيسي لوفيات السرطان بين النساء. يمكن للاختلافات في نسبة الوقوع المرتبطة بالعمر Age-specific بين البلدان المتقدمة Developed Countries والمحرومة من الخدمات الطبية أن توضح التأثير المحتمل للمسح الشامل على تطور الشكل الغازي من سرطان عنق الرحم. على سبيل المثال، أظهرت المقارنة بين البيانات من البرازيل والمملكة المتحدة معدلات مماثلة من سرطان عنق الرحم في النساء الشابات، مما يشير إلى مستويات مماثلة من التعرض للفيروس الورم الحليمومي البشري HPV، ولكن يلاحظ معدلات متباينة بسرعة Rapidly Diverging من الوقوع لدى النساء الاكبر سناً، وربما تعكس اختلافات في توافر المسح الشامل Mass Screening في البلدين [Figure (1)].

على الرغم من أن الوقوع الكلي Overall Incidence لسرطان عنق الرحم منخفض في الولايات المتحدة، فإن الوقوع في الأميركيين السود Black هو أعلى بحوالي 30% من الإصابة في الأميركيين البيض White، والوقوع في النساء من أصل لاتيني Hispanic هو حوالي ضعف معدل الوقوع في الأميركيين البيض [1]. العوائق التي تحول دون الكشف عن سرطان عنق الرحم،

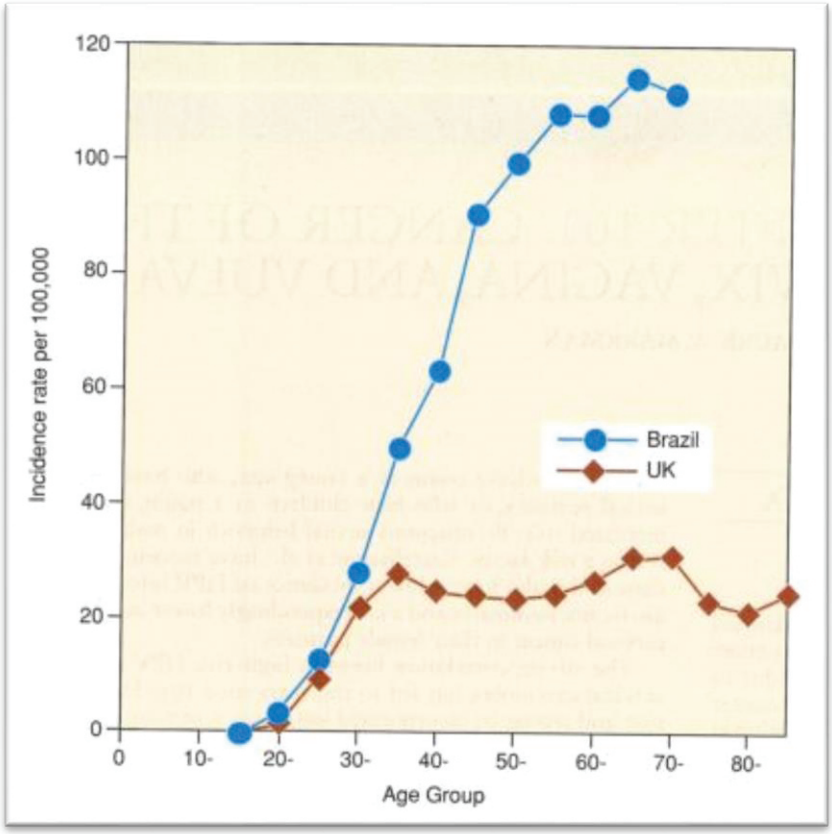
بما في ذلك عدم وجود تأمين Lack of Insurance، وانخفاض الدخل Low Income، والعوامل الثقافية Cultural Factors، ربما تساهم في ارتفاع معدلات الوقوع والوفيات في النساء السوداوات وذوات الأصل اللاتيني [2].

وقد أثبتت الدراسات الوبائية الجزيئية Molecular والبشرية وجود علاقة قوية بين الفيروس الحليمومي البشري HPV وتنشؤ عنق الرحم داخل الظهاري Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)، وسرطانة عنق الرحم الغازية Invasive؛ يمكن عزل والتعرف على الفيروس الحليمومي البشري HPV في أكثر من 90% من سرطانات عنق الرحم، وأصبح الخمج بالفيروس الحليمومي البشري الآن مقبولاً كسبب أساسي لمعظم سرطانات عنق الرحم [1]. ويبدو أن معظم المتغيرات Covariables المرتبطة تاريخياً مع زيادة خطر الإصابة بسرطان عنق الرحم هي بدائل Surrogates للعدوى المنقولة بالجنس Sexually Transmitted Disease (STD) بالفيروس الحليمومي البشري HPV. النساء اللواتي بدأن النشاط التناسلي Coitus في سن مبكرة، أو لديهن تعدد للشركاء الجنسيين Multiple Sexual Partners، أو يحملن الأطفال في سن مبكرة هن في خطورة متزايدة للإصابة بسرطان عنق الرحم. السلوك الجنسي المنحل Promiscuous Sexual Behavior عند الشركاء الجنسيين الذكور هو أيضا عامل خطر. أفادت دراسة Castellsague et al. بأن الذكور المختونين Circumcised يملكون معدلات أقل من وقوع الخمج بالفيروس الحليمومي البشري HPV من الذكور غير المختونين وحدوث انخفاض في المقابل من وقوع سرطان عنق الرحم لدى شريكاتهم الإناث [2].

الارتباط Correlation القوي بين الأنماط عالية الخطورة من HPV وسرطان عنق الرحم أدى إلى إدخال الكشف والتنميط للـ HPV ضمن برامج المسح الشامل مما قاد إلى تطوير لقاحات وقائية للـ HPV أثبتت فعالية كبيرة في التجارب العشوائية [2]. يوم 8 يونيو عام 2006، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على لقاح وقائي للـ HPV مخصص للنساء بين 9 – 26 سنة؛ هذا اللقاح الرباعي Quadrivalent فعال للغاية في الوقاية من الثآليل الحميدة Benign Warts، والأورام Neoplasia التي تسببها أنماط HPV الأكثر شيوعاً (6,11,16,18).

وهناك عدد من الدراسات تشير إلى أن وقوع الإصابة بسرطان عنق الرحم من النوع الغدي Adenocarcinoma قد تزايد، خصوصا بين النساء في العقد الثالث والرابع. في دراسة مستندة على بيانات برنامج الترصد وعلم الأوبئة والنتائج النهائية Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER)، وجدت دراسة Smith et al. أن معدل الوقوع المتناسب مع العمر Age-adjusted لسرطانة عنق الرحم الغدية في الولايات المتحدة قد ازداد بنسبة 29.1% خلال الفترة 1973 – 1996 عندما كان معدل الوقوع الكلي Overall Incidence لسرطان عنق الرحم

قد انخفض بنسبة 41.9%. وأفاد العديد من الباحثين بوجود علاقة بين سرطانة عنق الرحم الغدية والفترات الطويلة من تناول مانعات الحمل الفموية Oral Contraceptive.



[Figure (1)]: نسب الوقوع المرتبطة بالعمر Age-adjusted لسرطانة عنق الرحم الغازية Invasive Cervical Cancer فى كل من البرازيل و المملكة المتحدة.

على كل حال، هذه العلاقة قد لا تكون سببية Causative، بالنظر إلى العديد من عوامل الخطورة المعرضة للالتباس Confounding Risk Factor إضافة إلى التغيرات المحتملة في المعايير التشخيصية Diagnostic Criteria على مر الزمن. التفسير الآخر المحتمل للزيادة في معدل وقوع الإصابة بسرطانة عنق الرحم الغدية قد يكون هو أن طرق المسح الخلوية Cytologic أقل فعالية في الكشف عن الآفات الورمية الغدية غير الغازية Pre-invasive Adenocarcinoma مقارنة مع الآفات الورمية شائكة الخلايا غير الغازية Pre-invasive Squamous Cell Carcinoma، مما أدى إلى انخفاض أقل حدة في وقوع سرطانات عنق الرحم الغدية الغازية Invasive Adenocarcinoma.

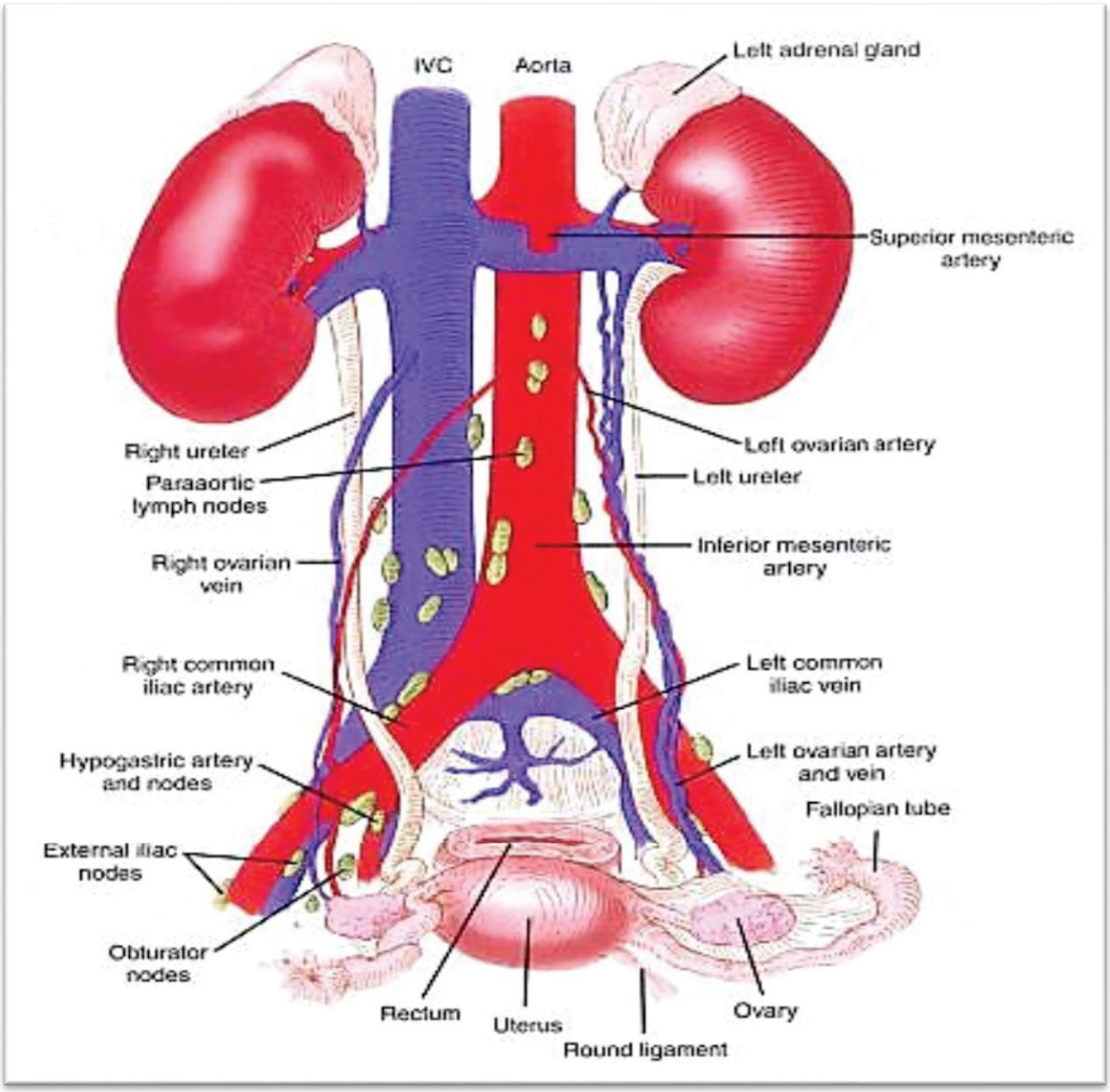
في عام 1993، أضافت مراكز السيطرة على الأمراض والوقاية منها Centers for Disease Control and Prevention (CDCPs) سرطان عنق الرحم إلى قائمة الأورام المعرفة للإيدز

AIDS-defining Neoplasms. على كل حال، فإن العلاقة بين التثبيط المناعي Immunosuppression (وبشكل خاص المحدث بفيروس العوز المناعي البشري Human Immunodeficiency Virus (HIV)) وخطر الإصابة بأمراض ذات صلة بالفيروس الحليمومي البشري HPV معقدة وغير مفهومة تماماً [3]. تقترح البيانات الحالية بقوة أن النساء المصابات بفيروس عوز المناعة البشرية HIV لديهم ارتفاع في نسبة الوقوع وأكثر عرضة لاستمرار Persistence خمج عنق الرحم بالـ HPV؛ تميل النساء المصابات بفيروس عوز HIV أيضاً أن يكون لها معدل أسرع من تطوير تنشؤ ضمن ظهارة عنق الرحم عالي الدرجة High-Grade CIN [3]. التثبيط المناعي دوائي المنشأ Iatrogenic في متلقي زرع الأعضاء Organ Transplant Recipient يرتبط أيضاً مع زيادة في انتشار Prevalence التنشؤ ضمن ظهارة عنق الرحم CIN. على الرغم من أنه أقل تحديداً، الدليل الذي يربط الخمج بـ HIV مع سرطانة عنق الرحم الغازية هو أيضاً في ازدياد. وقد اقترح بعض الباحثين أن سرطان عنق الرحم يكون أكثر عدوانية Aggressive في المرضى المثبطين مناعياً، لكن دراسات أخرى فشلت في الكشف عن ارتباط مستقل Independent Linkage [3]. في معظم الحالات، العلاج المضاد للفيروسات القهقرية Antiretroviral Therapy لا يبدو أنه يؤثر على سويات HPV، ولا يقلل من خطورة نشوء الآفات شائكة الخلايا عالية الدرجة High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSILs) داخل الظهارة أو تطورها إلى سرطانة غازية. بسبب زيادة خطورة الخمج بالـ HPV في النساء المصابات بالـ HIV، فإن المراقبة اليقظة Vigilant Surveillance مع لطاخة Pap Smear، الفحص الحوضي Pelvic Examination، وتنظير عنق الرحم Colposcopy (طالما كان مستطباً) ينبغي أن تكون جزء من الرعاية الروتينية للنساء المخموجات بالـ HIV

النزح اللمفي Lymphatic Drainage لعنق الرحم.

الجذوع اللمفية الأكثر أهمية تنشأ وحشي برزخ الرحم Uterine Isthmus في ثلاث مجموعات [Figure (2)]. الفروع العلوية، التي تنشأ من عنق الرحم الأمامي والجانبي، تتبع الشريان الرحمي، ويمكن أن يتوضع على مسارها في بعض الأحيان عقدة لمفية أثناء عبورها للحالب Ureter، وتصب في العقد الخثلية الأكثر علوية Uppermost Hypogastric Nodes. الفروع المتوسطة تنزح اللمف إلى العقد الخثلية العميقة Deep Hypogastric (السدادية Obturator). الفروع المنخفضة تتبع مساراً خلفياً إلى العقد الإليوية Gluteal العلوية والسفلية، العقد الحرقفية المشتركة Common Iliac، العقد أمام العجز Presacral، والعقد تحت الأبهرية Subaortic. تنشأ أقنية لمفاوية خلفية إضافية من الجدار الخلفي لعنق الرحم قد تنزح اللمف إلى العقد المستقيمية العلوية Superior Rectal أو قد تسير صعوداً في المسافة خلف المستقيم Retrorectal إلى

العقد تحت الأبهرية Subaortic أمام الطنف العجزي Sacral Promontory. الجذوع الأمامية تمر بين عنق الرحم والمثانة على طول الشريان المثاني العلوي Superior Vesical وتنتهي في العقد الحرقفية الباطنة Internal Iliac.



[Figure (2)]: العقد اللمفية الحوضية Pelvic و حول الأبهرية Para-Aortic و علاقتها مع الأوعية الرئيسية خلف البريتوان Retroperitoneal Vessels.

إن نسبة وقوع الإصابة Involvement اللمفاوية في العقد الحوضية وحول الأبهرية ترتبط مع التصنيف المرحلي للورم Stage، الحجم Size، النمط النسيجي Histologic Subtype، وعمق الغزو Depth of Invasion، ووجود غزو المسافة الليمفاوية الوعائية Lymph-Vascular Space Invasion (LVSI). إن نسب الانتقالات الموضعية Regional Metastasis (والتي

تأتي في المقام الأول من دراسة المرضى الذين خضعوا لاستئصال العقد اللمفاوية Lymphadenectomy كجزء من العلاج الجراحي الجذري Radical Surgery أو قبل العلاج الإشعاعي (Radiotherapy تختلف على نطاق واسع. للمرضى مع داء Stage I معالجين باستئصال الرحم الجذري Radical Hysterectomy، فإن أغلب الباحثين يفيدون بوجود إصابة في العقد الحوضية بنسبة 15 – 20% وإصابة العقد حول الأبهرية Para-Aortic بنسبة 1 – 5%. بالنسبة للمرضى مع داء معالج شعاعياً، تميل نسب إصابة العقد حول الأبهرية لأن تكون أعلى (عادة 10 – 25%) مما يعكس حقيقة أن الأورام المختارة لتلقي العلاج الشعاعي عادة ما تكون أكثر تقدماً More Advanced. الاختلافات في مدى اكتمال استئصال العقد اللمفية أو القراءات النسيجية قد تؤدي إلى تقليل الخطورة الحقيقية للانتشار الناحي Regional Spread لسرطانات عنق الرحم.

سرطان عنق الرحم عادة ما يتبع نمطاً منتظماً Orderly Pattern نسبياً من تطور الانتقالات، في البداية إلى عقد النسق الأول Primary-Echelon الحوضية ثم إلى العقد حول الأبهرية Para-Aortic ثم المواقع البعيدة. حتى المرضى مع داء متقدم موضعياً Locoregionally Advanced نادراً ما يكون لديهم انتقالات بالطريق الدموي Hematogenous قابلة للكشف عند التشخيص الأولي لسرطان عنق الرحم. المواقع الأكثر شيوعاً للانتقال البعيد Distant Metastases هي الرئة، والعقد خارج الحوض Extrapelvic والكبد والعظام.

أنظمة التصنيف الخلوي لآفات عنق الرحم Cytologic Classification Systems for Cervical Neoplasms.

الجدول (1): المقارنة بين أنظمة التصنيف الخلوي لآفات عنق الرحم.
Comparison of Cytologic Classification Systems for Cervical Neoplasms.

نظام بيت حسدا Bethesda.	نظام خلل التنسج/التنشؤ العنقي ضمن الظهارة Dysplasia/CIN.		نظام باپانيكولاو Papanicolaou.
ضمن الحدود الطبيعية Normal Limits.	طبيعي Normal.		Class I.
الانتان Infection (مع تحديد المتعضية Organism).	لا نمطية التهابية Inflammatory Atypia (مع تحديد المتعضية Organism).		Class II.
تبدلات ترميمية Reparative وارتكاسية Reactive.	–		–
شذوذات Abnormalities في الخلايا الشائكة.	–		–
خلايا شائكة لا نمطية Atypical Squamous ذات أهمية غير محددة Undetermined Significance.	لا نمطية شائكة Squamous Atypia.		Class IIR.
	لا نمطية فيروسية المنشأ HPV Atypia.		
آفة منخفضة الدرجة شائكة الخلايا ضمن الظهارة Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion.	خلل تنسج بسيط Mild Dysplasia.	***CIN1***	Class III.

	CIN2	خلل تنسج متوسط Moderate Dysplasia.	آفة عالية الدرجة شائكة الخلايا ضمن الظهارة High-grade Squamous Intraepithelial Lesion.
	CIN3	خلل تنسج شديد Severe Dysplasia.	
Class IV.		السرطانة في الموضع Carcinoma *in Situ*.	
Class V.		سرطانة غازية شائكة الخلايا Invasive Squamous Carcinoma.	سرطانة غازية شائكة الخلايا Invasive Squamous Carcinoma.

السرطانة الغازية مجهرياً Microinvasive Carcinoma.

تعرف من قبل الاتحاد الدولي لطب النساء والتوليد International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) بأنها "سرطانة غازية لا يمكن تشخيصها إلا بواسطة المجهر Microscope، مع عمق Depth للغزو الموضعي ≤ 5 مم، وامتداد Extension للغزو الموضعي ≤ 7 مم، المرحلة IA" [Table (2)]. وبالتالي، يمكن إجراء هذا التشخيص فقط بعد فحص عينة تتضمن الورم بأكمله Entire Neoplastic Lesion مع منطقة التحول Transformation Zone في عنق الرحم، وهذا يتطلب خزعة مخروطية Cone Biopsy لعنق الرحم. بعد ظهور المسح الخلوي Cytologic Screening لعنق الرحم، فإن نسبة السرطانة الغازية التي تغزو أقل من 5 مم عمقاً زادت أكثر من عشرة أضعاف لتصل حوالي 20% في الولايات المتحدة.

يظهر الغزو الباكر على المجهر كتغيم Blurring في الوصل بين السدى والظهارة Stromoepithelial Junction في عنق الرحم مع تبارز Protrusion للخلايا ضمن سدى عنق الرحم؛ هذه الخلايا تبدو أقل تمايزاً Less Differentiated من الخلايا غير الغازية المجاورة Adjacent Noninvasive؛ هيولى Cytoplasm زهرية التلون بشكل مسيطر، نوى مفرطة التلون، ونويات بارزة Prominent، ويمكن أن يشاهد أيضاً فقدان للقطبية loss of Polarity في منطقة الوصل السدوي الظهاري Stromoepithelial Junction. الغزو المجهري الباكر يتصف عادة باستجابة تليفية Desmoplastic Response في السدى المجاور مع شكل صدفي Scalloping أو تضاعف Duplication في الظهارة الورمية أو تشكيل غدد كاذبة Pseudoglands (أعشاش Nests من سرطانة غازية يمكن أن تقلد Mimic إصابة الخبيئة Crypt Involvement). في دراسة أجريت على عينات مخروطية، ذكر Reich et al. أن 12% من السرطانات الغازية مجهرياً كانت متعددة البؤر Multifocal. يجب أن يقاس عمق الغزو بواسطة أداة قياس مجهرية Micrometer من قاعدة الظهارة إلى أعمق نقطة من الغزو. ونادراً ما ترافق الآفات الغازية ≤ 3 مم (IA1) مع انتقالات Metastasis؛ ترتبط 5 – 10% من الأورام

التي قد غزت 3 – 5 مم (IA2) مع إصابة في العقد اللمفاوية الحوضية Pelvic Lymph Nodes.
قبل أن تحسن FIGO من تعريفها للسرطانة الغازية مجهرياً [Table (2)]، استخدم معظم الأطباء في الولايات المتحدة تعريفاً مختلفاً للسرطانة الغازية مجهرياً وضعته جمعية أطباء الأورام النسائية Society of Gynecologic Oncologists (SGO): السرطانات التي غزت أقل من 3 مم مع عدم وجود دليل على غزو للمسافة الوعائية اللمفاوية LVSI. أهمية غزو المسافة الوعائية اللمفاوية LVSI لا تزال موضع جدل إلى حد ما؛ خطر الانتقالات الناحية Regional يبدو أنه منخفض للغاية في أي ورم يغزو أقل من 3 مم، حتى في حالة وجود غزو للمسافة الوعائية اللمفاوية LVSI. على الرغم من أن معظم الأطباء السريريين قد اعتمدوا تعاريف FIGO، إلا أن العديد منهم يعتقد أن خطورة الانتشار الناحي من الأورام التي قد غزت 3 – 5 ملم مرتفعة كفاية لتبرير معالجة النسج الرخوة المحيطة بالرحم Parametria والعقد الناحية.

في حالة السرطانة الغدية Adenocarcinoma بشكل خاص، فإن قياس عمق الغزو يمكن أن يكون صعباً. لأن السرطانات الغدية الغازية قد تنشأ في أي مكان على طول التجمعات الغدية المعقدة شكلياً ومساراتها خلال سدى عنق الرحم، لذا لا توجد أي طريقة موحدة لقياس عمق الغزو في هذه الأورام. بعض المؤلفين قاسوا امتداد الغزو من الغشاء القاعدي أو من أقرب ظهارة غدية غير طبيعية؛ والآخرين عرفوها وفقاً لحجم الورم بالمم3. وعلى الرغم من هذه الاختلافات في طريقة القياس، فمن الواضح أن عدد قليل من المرضى مع سرطانات غدية صغيرة جداً لديهم احتمال منخفض للانتقالات إلى العقد اللمفاوية أو النكس.

الجدول (2): التصنيف المرحلي لسرطانة عنق الرحم حسب الاتحاد الدولي لطب النساء والتوليد (2009).
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Staging of Carcinoma of the Cervix (2009) [9].

المرحلة Stage.	الوصف Description.
I	السرطانة محصورة Confined في عنق الرحم (ويهمل Disregard الامتداد Extension إلى جسم الرحم Corpus Uteri).
IA	سرطانة غازية يمكن أن تشخص فقط مجهرياً، مع عمق غزو ≥ 5 مم، وامتداد للغزو < 7 مم.
IA1	غزو سدوي Stromal يقيس بالعمق ≥ 3 مم، وامتداد Extension للغزو < 7 مم.
IA2	غزو سدوي بالعمق 3 – 5 مم، وامتداد للغزو < 7 مم.
IB	آفة ظاهرة سريرياً Clinically Visible محدودة بعنق الرحم، أو ورم غير ظاهر سريرياً Preclinical ولكن أكبر من IA [a].
IB1	آفة ظاهرة سريرياً ≤ 4 سم بقطرها الأعظمي.
IB2	آفة ظاهرة سريرياً > 4 سم بقطرها الأعظمي.
II	سرطانة عنق الرحم تصل إلى الرحم، ولا تصل إلى جدار الحوض Pelvic Wall أو الثلث السفلي Lower Third من المهبل Vagina.
IIA	بدون غزو حول الرحم Parametrial Invasion.
IIA1	آفة ظاهرة سريرياً ≤ 4 سم بقطرها الأعظمي.
IIA2	آفة ظاهرة سريرياً > 4 سم بقطرها الأعظمي.
IIB	مع غزو ظاهر Obvious حول الرحم Parametrial Invasion.

III	الورم يمتد إلى جدار الحوض و/أو يشمل الثلث السفلي من المهبل و/أو يسبب الاستسقاء الكلوي Hydronephrosis أو كلية غير وظيفية Non-Functioning Kidney [b].
IIIA	الورم يشمل الثلث السفلي من المهبل، مع عدم وجود امتداد إلى جدار الحوض.
IIIB	الامتداد إلى جدار الحوض و/أو استسقاء كلوي أو كلية غير وظيفية.
IV	السرطانة تمتد خارج الحوض الحقيقي True Pelvis أو تشمل (بشكل مثبت بالخزعة Biopsy-Proven) مخاطية المثانة أو المستقيم، والوذمة الفقاعية Bullous Edema في هاتين المخاطيتين لا تكفي وحدها لتصنيف الورم كمرحلة IV.
IVA	الانتشار إلى الأعضاء المجاورة Adjacent.
IVB	الانتشار إلى الأعضاء البعيدة Distant.

[a] جميع الآفات المرئية عيانياً Macroscopically Visible (حتى مع الغزو السطحي Superficial Invasion) يجب أن تصنف كسرطانات من المرحلة IB. الغزو إلى سدى Stroma عنق الرحم محدود بالعمق ≤ 5 مم و الامتداد الأفقي < 7 مم. عمق الغزو يجب ألا يكون > 5 مم مقيساً من قاعدة الظهارة إلى النسيج الأصلي (السطحي Superficial أو الغدي Glandular). يجب أن يعطى عمق الغزو دائماً بالمم حتى في حالات الغزو لسدى عنق الرحم < 1 مم، وإصابة المسافة الوعائية اللمفاوية LVSI لا تغير من المرحلة.
[b] بالفحص المستقيمي Rectal Examination، لا يوجد مسافة حرة Cancer-free Space بين الورم و جدار الحوض، جميع حالات استسقاء الكلية أو الكلية غير الوظيفية مشمولة ضمن هذا التصنيف ما لم تكن معروفة بأنها ناتجة عن سبب آخر.

السرطانة الغازية شائكة الخلايا Invasive Squamous Cell Carcinoma.

تشكل حوالي 80 – 90% من سرطانات عنق الرحم. على الرغم من أن السرطانات شائكة تصنف غالباً لـ: سرطانة ذات خلايا كبيرة متقرنة Large Cell Keratinizing، سرطانة ذات خلايا كبيرة غير متقرنة Nonkeratinizing، أو سرطانة صغيرة الخلايا Small Cell، إلا أن هذه التسميات لا تتماشى بشكل جيد مع الإنذار Prognosis. السرطانة الشائكة صغيرة الخلايا تملك نوى صغيرة إلى متوسطة الحجم، كروماتين مفتوح Open Chromatin، نويات صغيرة أو كبيرة، وهيولى غزيرة Abundant Cytoplasm، يعتقد بأنها أسوأ إنذاراً من الأورام كبيرة الخلايا مع أو بدون الكيراتين. على كل حال، لا ينبغي الخلط بين السرطان الشائكة صغيرة الخلايا مع نمط آخر أكثر عدوانية هو السرطانة الكشمية العصبية الصماوية صغيرة الخلايا Anaplastic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma والذي سنتحدث عنها لاحقاً. الأنماط الحليمية Papillary Variants من السرطانة شائكة الخلايا قد تكون جيدة التمايز Well Differentiated (تختلط أحياناً مع اللقمومات غير الناضجة Immature Condylomata) أو سيئة التمايز Poorly Differentiated (تشبه سرطانة الخلايا الانتقالية عالية الدرجة High Grade Transitional Carcinoma). السرطانة الثؤلولية Verrucous Carcinoma هو نمط نادر جداً من السرطانة شائكة الخلايا تشبه الثآليل السليمة وقد يكون من الصعب تمييزها عن اللقمومات الحميدة Benign Condyloma بدون خزعات عديدة أو استئصال للرحم Hysterectomy. السرطانة شائكة الخلايا الغرنية Sarcomatoid Squamous Carcinoma هو نمط نادر جداً، يبدي مناطق من نسيج ورمي مغزلي الخلايا Spindle Cell تندمج مع سرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز؛ التلوينات المناعية تظهر تعبيرية لكل من Cytokeratin وVimentin، التاريخ الطبيعي لمثل هذا النوع النادر من الأورام غير مفهوم بشكل جيد حتى الآن.

السرطانة الغدية Adenocarcinoma في عنق الرحم.

السرطانة الغدية الغازية في عنق الرحم يمكن أن تكون نقية Pure أو مختلطة Mixed مع سرطانة شائكة الخلايا (سرطانة غدية شائكة Adenosquamous Carcinoma). إن حوالي 80% من الأورام الغدية في عنق الرحم تكون أورام من النمط الذي ينشأ على حساب البطانة الرحمية لعنق الرحم Endocervical Type، والتي تتكون في الغالب من خلايا مع هيولى إيوزينية، نشاط انقسامي سريع، والعديد من أجسام الموت الخلوي المبرمج Apoptotic Bodies، على الرغم من إمكانية مشاهدة العديد من الأنماط الخلوية الأخرى. كثيراً ما يُشار إلى السرطانات الغدية من النمط على أنها أورام مخاطية Mucinous؛ على الرغم من أن بعضها يحوي وفرة من المخاطين Mucin داخل الهيولى، لكن معظمها لا يحوي إلا القليل من المخاطين أو خال منه تماماً.

السرطانة الغدية قليلة الاضطراب Minimal-Deviation Adenocarcinoma (Adenoma Malignum) هي سرطانة غدية نادرة، جيدة التمايز ترتبط أحياناً مع متلازمة بوتز جيكرز Peutz-Jeghers Syndrome (نمشات منتشرة في الجسم، بوليبات معدية معوية متعددة، وزيادة الخطورة لسرطانات السبيل المعدي المعوي). لكون النمط الغدي المتفرع Branching Glandular Pattern يمثل الغدد ضمن بطانة عنق الرحم الطبيعي والخلايا الغنية بالمخاطين يمكن أن تكون حميدة المظهر بشكل مخادع، السرطانة الغدية قليلة الاضطراب قد لا يتم التعرف إليها كخباثة في خزعات صغيرة. الدراسات السابقة أفادت بإنذار سيء لهذا الورم، لكن البيانات الأحدث أفادت بإنذار جيد إذا تم الكشف عن هذا الورم بشكل باكر.

سرطانة الخلية الزجاجية Glassy Cell Carcinoma هي نمط سيء التمايز Poorly Differentiated من السرطانة الغدية الشائكة Adenosquamous Carcinoma، تتميز خلاياها بهيولى وفيرة إيوزينية حبيبية Granular مع مظهر الزجاج المغشى Ground Glass مع نوى كبيرة مدورة أو بيضاوية ونويات بارزة Prominent Nucleoli. السرطانة الغدية القاعدية Adenoid Basal Carcinoma هو ورم جيد التمايز تشبه نسيجياً السرطانة قاعدية الخلايا في الجلد وتميل لأن تكون ذات إنذار جيد. السرطانة الغدية الكيسية Adenoid Cystic Carcinoma تتكون من خلايا شبه قاعدية Basaloid في نمط غربالي Cribriform أو نمط يشبه الورم أسطواني الخلايا Cylindromatous؛ الانتقالات شائعة في هذا النمط من الأورام، على الرغم من أن التاريخ الطبيعي لهذه الأورام قد يكون طويلاً. وبشكل نادر، يمكن أن تتكون الأورام البدئية لعنق الرحم من خلايا رحمية مصلية Serous أو رائقة الخلايا Clear Cell؛ ويمكن أن يشاهد مزيج من هذه الأنواع من الخلايا، ونسيجياً، بعض هذه الأورام لا يمكن تمييزها عن تلك التي تنشأ في أي مكان آخر من بطانة الرحم أو المبيض. في دراسة أجريت على 17 حالة، وجد

Zhou et al أن السرطانة المصلية لعنق الرحم تكون ذات طبيعة عدوانية، مماثلة للأورام المصلية عالية الدرجة التي تنشأ في مواقع أخرى من أقنية مولر Müllerian.

السرطانة صغيرة الخلايا الكشمية Anaplastic Small Cell Carcinoma/ السرطانة العصبية الصماوية Neuroendocrine Carcinoma.

السرطان صغيرة الخلايا الكشمية Anaplastic Small Cell Carcinoma تشابه نسيجياً سرطانات الخلايا الشبيهة بالشوفان Oat Cell في الرئة، وتتكون من خلايا ورمية صغيرة قليلة الهيولى Scanty Cytoplasm، نوى صغيرة مدورة أو بيضوية، وفعالية انقسامية عالية، وفي كثير من الأحيان تظهر صفات عصبية صماوية Neuroendocrine. السرطانة صغيرة الخلايا الكشمية أكثر عدوانية من السرطانة الشائكة صغيرة الخلايا سيئة التمايز Poorly Differentiated Small Cell Squamous Carcinoma؛ معظم الباحثين يقرون بمعدلات بقيا Survival Rate أقل من 50% حتى بالنسبة للمرضى Stage I، على الرغم من أن الدراسات التي أجريت مؤخراً عن العلاجات الهجومية متعددة الأنماط Aggressive Multimodality Treatments كانت مشجعة إلى حد ما [4]. الانتقالات الواسعة بالطريق الدموي Hematogenous شائعة، ولكن الانتقالات الدماغية نادرة في غياب الانتقالات الرئوية [4].

أورام نادرة أخرى Other Rare Neoplasms.

العديد من الخباثات يمكن أن يرتشح في عنق الرحم من الأعضاء المجاورة مما يجعل التشخيص التفريقي Differential Diagnosis في هذه الحالة صعباً. على وجه التحديد، قد يكون من الصعب أو المستحيل التمييز بين السرطانات الغدية Adenocarcinoma التي تنشأ من عنق الرحم وتلك الناشئة من برزخ الرحم. على الرغم من أن الطبيعة النسيجية الرحمية Endometrioid يمكن أن تقترح المنشأ الرحمي، والأورام المخاطية Mucinous في المريضات الشابات غالباً مصدرها من عنق الرحم Endocervical، إلا أن كليهما يمكن أن ينشأ في كل من الموضعين. الأورام الانتقالية من الكولون، الثدي، أو مواضع أخرى يمكن أن تصيب عنق الرحم بشكل ثانوي. الأورام المولرية المختلطة الخبيثة Malignant Mixed Müllerian Tumors، الساركومات الغدية Adenosarcoma، والساركومات العضلية الملساء Leiomyosarcoma، يمكن أن تنشأ أحياناً في عنق الرحم ولكنها غالباً ما تصيبه بشكل ثانوي. اللمفومات البدئية Primary Lymphoma والميلانوما Melanoma في عنق الرحم نادرة للغاية [33].

التظاهرات السريرية Clinical Manifestation.

يتم عادة الكشف عن الداء غير الغازي Preinvasive من خلال فحص خلوي روتيني لعنق الرحم. الداء الغازي الباكر Early Invasive يمكن ألا يترافق مع أية أعراض ويتم الكشف عنه عادةً أثناء فحوص المسح Screening Examinations. العرض الأبكر لسرطان عنق الرحم الغازي عادةً ما يكون النزيف المهبلي الشاذ Abnormal Vaginal Bleeding، الذي يتلو غالباً الجماع Coitus أو الغسيل المهبلي Vaginal Douche. قد تترافق مع ضائعات مهبلية Vaginal Discharge واضحة أو كريهة الرائحة Foul. الآلام الحوضية قد تنتج عن الداء الغازي موضعياً Locoregionally Invasive أو وجود داء حوضي التهابي مرافق Coexistent Pelvic Inflammatory Disease. قد يكون ألم الخاصرة Flank Pain عرضاً للاستسقاء الكلوي Hydronephrosis، الذي غالباً ما يختلط مع التهاب حويضة وكلية Pyelonephritis. المرضى الذين يعانون من أورام متقدمة جداً قد يعانون من بيلة دموية Hematuria أو سلس البول Incontinence من خلال ناسور مثاني مهبلي Vesicovaginal Fistula ناجم عن الانتشار المباشر للورم إلى المثانة. الانضغاط الخارجي للمستقيم نتيجة الأورام كبيرة الحجم في عنق الرحم قد يسبب الإمساك Constipation، لكن نادراً ما تكون مخاطية المستقيم Rectal Mucosa مصابة في سياق التشخيص البدئي [33].

التشخيص Diagnosis.

المرحلة قبل الغازية Preinvasive الطويلة، والانتشار Prevalence العالي نسبياً للداء في الجمهرة غير الخاضعة للمسح Unscreened Population، وحساسية المسح الخلوي تجعل من سرطان عنق الرحم هدفاً مثالياً للمسح الورمي Cancer Screening. في الولايات المتحدة، المسح بالفحص الخلوي Cervical Cytologic Examination لعنق الرحم وفحص الحوض قاد إلى انخفاض أكثر من 50% في حالات وقوع الإصابة بسرطان عنق الرحم منذ عام 1975 [5]. فقط الدول التي تملك برامج مسح متقدمة شهدت انخفاضاً هاماً في وقوع سرطان عنق الرحم.

نقلاً عن مجموعة كبيرة من البيانات المتعلقة بفعالية المسح Screening Effectiveness، قامت الكلية الأمريكية للتوليد وأمراض النساء American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) قامت مؤخراً بتحديث توصياتها المتعلقة بمسح سرطان عنق الرحم [5]. وكانت التوصيات كما يلي: من المستحسن إجراء مسح كل سنتين يبدأ في سن الـ 21 عاماً؛ وينبغي تجنب المسح قبل هذا العمر لأن المسح في سن أصغر قد يؤدي إلى تقييم وعلاج غير ضروري وضار لدى نساء مع خطورة منخفضة جداً للسرطان. بعد سن 30، يمكن تمديد فترة المسح إلى 3 سنوات بالنسبة للنساء اللواتي ليس لديهن قصة CIN2,3، اللواتي ليس لديهن إصابات بفيروس

الإيدز HIV أو مثبطات مناعياً Immunocompromised لسبب آخر، واللواتي لم يتعرضن لـ Diethylstilbestrol (DES) في الرحم *in utero*. النساء اللواتي أجري لهن استئصال رحم تام Total Hysterectomy لأسباب حميدة ولا يملكون أي قصة لـ CIN عالي الدرجة يمكن إيقاف المسح الروتيني لديهن. من المنطقي أيضاً إيقاف المسح في النساء الأكبر من 65 – 70 سنة اللواتي لديهن ثلاثة أو أكثر من الدراسات السلبية على التوالي وليس لديهن نتائج شاذة في العقد السابق. النساء المعالجات سابقاً من CIN عالي الدرجة أو من السرطان يتوجب عليهن متابعة المسح السنوي لمدة 20 سنة على الأقل والمسح الدوري لأجل غير مسمى. الفحص الجهاز النسائي السنوي ما يزال ملائماً حتى إذا لم يتم إجراء المسح الخلوي [5].

يعتبر الحساب الدقيق لمعدلات السلبية الكاذبة False-Negative الدقيقة لـ Pap Smear صعباً؛ حيث تتراوح بين 5 – 20%. يمكن تحسين حساسية الاختبارات الفردية Individual Test عن طريق ضمان أخذ العينات الكافية من الوصل بين الظهارة الشائكة والظهارة الغدية Squamocolumnar Junction ومن قناة باطن عنق الرحم Endocervical Canal؛ اللطاخات بدون خلايا من باطن عنق الرحم أو خلايا حؤولية Metaplastic تعد غير كافية، وفي مثل هذه الحالات يجب تكرار الاختبار. تزداد حساسية برامج المسح من خلال تكرار الاختبار؛ هناك حاجة لإجراء المزيد من الدراسات حول تواتر تكرار Frequency الاختبارات لتحسين حساسية المسح ويشكل هذا الموضوع أساساً توصيات الكلية الأمريكية للتوليد وأمراض النساء American College of Obstetrics and Gynecology [5].

يفضل معظم أطباء النساء في الولايات المتحدة حالياً أساليب المسح الأحدث التي تقوم على أساس السائل أكثر من لطاخة عنق الرحم التقليدية. ومع ذلك، استنتج العلماء من خلال التحليل البعدي للبيانات المتاحة التبديلية أن "الفحص الخلوي لعنق الرحم على أساس السائل ليس أكثر حساسية ولا نوعية بالنسبة للكشف عن CIN عالي الدرجة مقارنة مع اختبار Pap التقليدي" [6]. الاختبارات على أساس السائل أكثر كلفة ولكنها تملك ميزة إجراء دراسات إضافية، مثل تنميط HPV حيث يمكن تنفيذها على السوائل المتبقية بعد الفحص الخلوي. فحص HPV على لطاخات ASCUS متبوعاً بالتنظير المهبلي في المرضى إيجابي HPV هو وسيلة دقيقة للغاية وفعالة من حيث التكلفة للكشف عن HSIL في اللطاخات المشبوهة ويمكن استخدامه أيضاً لفرز النساء بعد سن اليأس المشخصات بـ LSIL [6].

المرضى مع موجودات شاذة على الفحص الخلوي وليس لديهم آفة عنقية كبيرة Gross يجب أن يقيموا من خلال تنظير عنق الرحم المكبر Colposcopy مع أخذ خزعات موجهة Directed. بعد تطبيق محلول حمض الخل Acetic Acid بتركيز 3%، يتم فحص عنق الرحم تحت تكبير 10 – 15 ضعف مع الإضاءة، واستخدام ضوء مفلتر الذي بدوره يعزز عملية التبييض بالخل

Acetowhiteninig والأنماط الوعائية Vascular Patterns لخلل التنسج Dysplasia أو السرطان. ويمكن لطبيب تنظير عنق الرحم المكبر الماهر أن يميز بدقة بين خلل التنسج منخفض ومرتفع الدرجة، ولكن لا يمكن تمييز الداء الغازي مجهرياً Microinvasive من الآفات داخل الظهارة Intraepithelial من خلال تنظير عنق الرحم.

المرضى مع موجودات عالية الدرجة High Grade على لطاخة عنق الرحم Pap Smear، في حال عدم العثور على شذوذات Abnormalities من خلال التنظير المهبلي أو إذا كان الوصل الشائك الغدي Squamocolumnar Junction لا يمكن رؤيته، فينبغي جمع عينات إضافية من باطن عنق الرحم. على الرغم من أن بعض المؤلفين يصرون على الإجراء الروتيني لتجريف باطن عنق الرحم Endocervical Curettage بالتزامن مع التنظير المهبلي، فإن من المنطقي حذف هذه الخطوة لدى النساء غير المعالجات سابقاً إذا كان الوصل الشائك الغدي بأكمله مرئياً مع حلقة كاملة للظهارة العمودية غير المضطربة Unaltered Columnar Epithelium في الجزء الأسفل من القناة. قد يكون معدل الكشف عن آفات باطن عنق الرحم مرتفعاً أكثر عندما يتم جمع العينات باستخدام الفرشاة الخلوية Cytobrush عوضاً عن التجريف [33].

تُستخدم خزعة عنق الرحم المخروطية لتشخيص آفات باطن عنق الرحم الخفية وتُعد خطوة أساسية في تشخيص وتدبير السرطانة الغازية مجهرياً لعنق الرحم. تساعد خزعة عنق الرحم المخروطية على الوصول إلى التشخيص الدقيق وتقليل نسبة العلاجات غير الملائمة في الحالات التالية [33]:

- عندما يكون الوصل الشائك الغدي Squamocolumnar Junction غير مرئي بشكل جيد على التنظير المهبلي Colposcopy وهناك اشتباه عالي بآفة عالية الدرجة High Grade.
- هناك خلل تنسج عالي الدرجة High Grade Dysplasia يمتد في قناة باطن عنق الرحم Endocervical Canal.
- النتائج الخلوية تشير إلى خلل تنسج عالي الدرجة أو سرطانة في الموضع Carcinoma *in situ*.
- تشخيص سرطانة غازية مجهرياً Microinvasive Carcinoma على الخزعة الموجهة.
- عينات تجريف باطن عنق الرحم Endocervical Curettage تظهر CIN عالي الدرجة.
- النتائج الخلوية تقترح وجود سرطانة غدية في الموضع *in situ* Adenocarcinoma.

التقييم السريري Clinical Evaluation للمرضى المشخصين بسرطانة غازية Invasive Carcinoma.

جميع المرضى يجب أن يقيموا من خلال قصة مرضية مفصلة History وفحص سريري Physical Examination، مع اهتمام خاص بالملاحظة Inspection والجس Palpation للأعضاء الحوضية مع الفحص اليدوي الثنائي Bimanual Examination والفحص المستقيمي المهبلي Rectovaginal Examination. الدراسات المخبرية القياسية يجب أن تشمل تعداد كامل للدم CBC ووظائف الكلى واختبارات وظائف الكبد. يجب إجراء التصوير الشعاعي للصدر لجميع المرضى لاستبعاد النقائل الرئوية، وينبغي أن يجرى التصوير الإضافي للبطن والحوض لجميع المريضات الذين هم في مرحلة IB2 فصاعداً. ينبغي إجراء تنظير للمثانة Cystoscopy مع تنظير للمستقيم Proctoscopy أو دراسة شرجية من خلال رحضة باريتية Barium Enema لدى المرضى مع أورام كبيرة، لاسيما بالنسبة للمرضى الذين يظهر لديهم إصابة على CT أو MRI [33].

العديد من السريريين يجرون مسح بالـ CT أو MRI لتقييم العقد اللمفاوية الناحية Regional Lymph Nodes، ولكن هذه الدراسات الشعاعية لديها دقة دون المثالية Suboptimal لأنها عاجزة عن اكتشاف الانتقالات الصغيرة ولكون المرضى مع أورام كبيرة متنخرة غالباً ما يكون لديهم عقد لمفاوية متضخمة بشكل ارتكاسي Reactive قد تكون خالية من الانتقالات. في دراسة كبيرة لمجموعة الأورام النسائية Gynecologic Oncology Group (GOG) تمت المقارنة بين نتائج الدراسات الشعاعية والنتائج النسيجية اللاحقة، وجد Heller et al أن حساسية CT في الكشف عن العقد حول الأبهرية Para-Aortic الإيجابية كان فقط بنسبة 34%. ويبدو أن التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET Scan أكثر حساسية، وأنه طريقة مفيدة غير غازية لتقييم العقد الناحية والاستجابة على العلاج في مريضات سرطان عنق الرحم [7]. يقدم التصوير بالرنين المغناطيسي MRI معلومات أكثر دقة من CT حول انتشار الورم في عنق الرحم والأنسجة المحيطة Paracervical به لكنه يملك نسبة عالية من الأخطاء مقارنة بالنتائج النسيجية [33].

التصنيف المرحلي السريري Clinical Staging.

يعتبر نظام التصنيف المرحلي FIGO هو نظام التصنيف المرحلي الأكثر قبولاً لسرطانات عنق الرحم [8,9] [Table (2)]. خضع هذا النظام للعديد من التغيرات: تعريف الداء ما قبل الغازي Preinvasive كتصنيف منفصل 1950، تعريف الداء الغازي مجهرياً Microinvasive وتعديلاته 1962, 1985, 1994، والتقسيمات الفرعية Subdivision للمرحلة I,II بناء على امتداد الورم 1994, 2009. على الرغم من أن هذه التغييرات قد حسنت تدريجياً من القيمة التمييزية

Discriminatory Value للتصنيف المرحلي، فإن التذبذب Fluctuation في تعاريف المراحلIA وIB قد أدى إلى تصعيب الجهود الهادفة إلى مقارنة نتائج المرضى الذين يعانون من الأورام ذات المرحلة نفسها والمعالجين خلال فترات زمنية مختلفة [33].

يستند تصنيف FIGO بشكل رئيسي على الفحص السريري الدقيق Careful Clinical Examination. ينصح باستخدام تقنيات التصوير التشخيصي لتقييم حجم الورم والامتداد الموضعي Local Extent، لكن ليس إلزامياً في FIGO 2009. على الرغم من ذلك ما يزال FIGO لا يتضمن أدلة على الانتقالات العقدية التي يمكن التعرف إليها جراحياً أو من خلال الدراسات الشعاعية المتقدمة. بعض الصور الشعاعية يجب إجراءها بهدف تقييم وجود أو عدم وجود استسقاء الكلية Hydronephrosis، ولكن تصوير الحويضة مع وسيط تباين وريدي Intravenous Pyelography لم يعد مطلوباً. تنظير المثانة Cystoscopy، تنظير السين Sigmoidoscopy، والفحص تحت التخدير هي أيضاً إجراءات اختيارية. على كل حال، الاشتباه بالإصابة المستقيمية أو المثانية لا بد أن تؤكد بواسطة الخزعة. يجب تعيين المرحلة قبل أي علاج محدد Definitive Therapy. ولا ينبغي أبداً تغيير المرحلة السريرية على أساس النتائج اللاحقة. عندما تكون المرحلة مشكوك في أمرها، ينبغي إسناد الحالة إلى المرحلة الأقل [33].

على الرغم من أن المرضى المعالجين جراحياً يصنفون في بعض الأحيان وفقاً لنظام التصنيف المرحلي TNM، فإن هذه الممارسة غير مقبولة على نطاق واسع لأنه لا يمكن تطبيقها على المرضى المعالجين بالعلاج الشعاعي البدئي Primary RT [33].

التقييم الجراحي Surgical Evaluation للانتشار الموضعي Regional Spread.

استئصال العقد اللمفاوية Lymphadenectomy يجرى كجزء من العلاج الجراحي لمعظم المرضى مع سرطانات باكرة في عنق الرحم. الدراسات السابقة حول التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية Lymph Node Staging قبل العلاج الشعاعي كانت غير مشجعة بسبب معدل الاختلاطات المرتفعة عند المشاركة بين استئصال العقد اللمفاوية عبر البريتوان Transperitoneal مع حقول شعاعية واسعة. في عام 1989، ذكر Weiser et al أن نسبة المرضى مع الاختلاطات المعوية Bowel Complication التالية للعلاج الشعاعي انخفضت إلى أقل من 5% في حال تم استئصال العقد اللمفاوية باستخدام مقاربة خلف البريتوان Retroperitoneal Approach. في الوقت الحاضر، تستخدم الطرق التنظيرية للحد من المراضة التالية للجراحة Perioperative Morbidity ومدد الاستشفاء Hospitalization المرتبطة بالتصنيف المرحلي الجراحي Surgical Staging [10]. معدل الاختلاطات المتأخرة من العلاج الشعاعي بعد الاستئصال التنظيري للعقد اللمفاوية هو على الأرجح أقل من الجراحة عن

طريق البريتوان ولكن لم يتم تقييمها بشكل كامل. دور تقييم العقدة الحارسة Sentinel Node في سرطان عنق الرحم ما زال في بدايته، لكن تقييم العقدة الحارسة قد يحسن من حساسية التصنيف المرحلي للعقد اللمفاوية، وبشكل خاص بالنسبة للمرضى الذين يعانون من سرطان عنق الرحم المبكر [11].

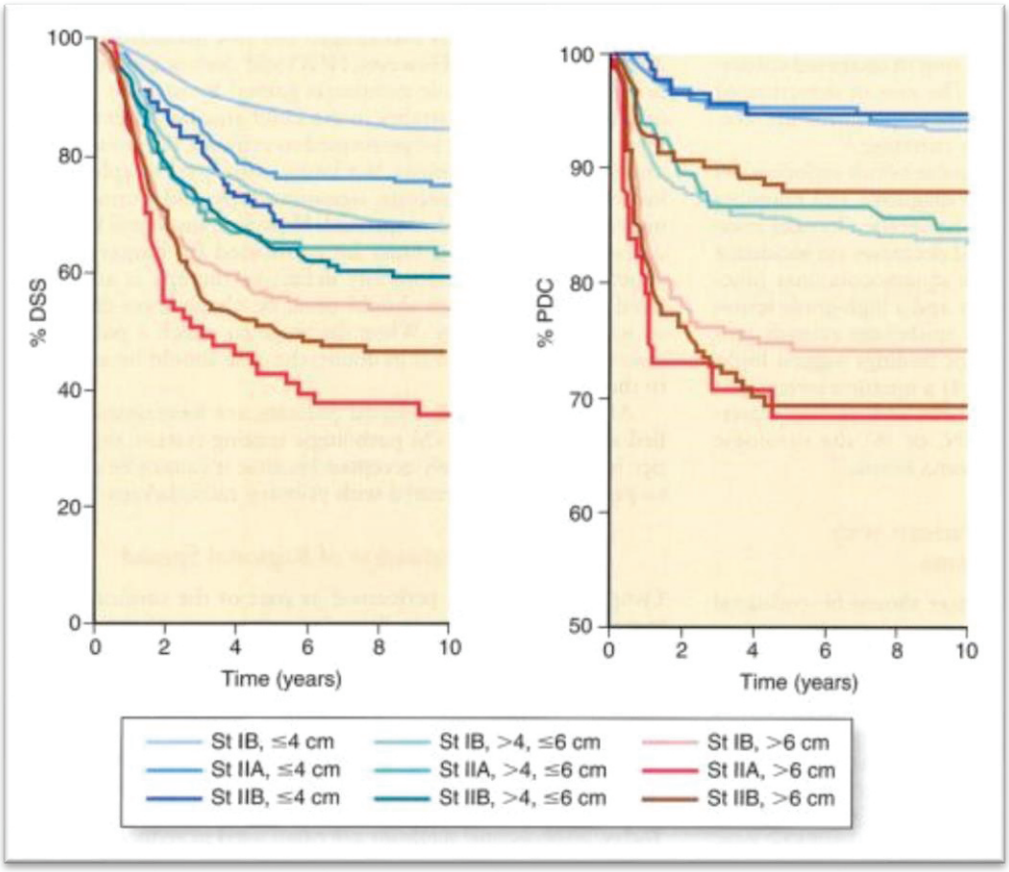
على الرغم من أن استطبابات التصنيف المرحلي الجراحي ما زالت خلافية، يقول المؤيدون له بأن هذا الإجراء يمكن أن يعزل المرضى الذين يعانون من انتقالات مجهرية Microscopic Metastases إلى العقد حول الأبهرية أو العقد الحرقفية المشتركة Common Iliac الذين يمكنهم الاستفادة من العلاج الشعاعي بحقول واسعة Extended-Field Irradiation. بعض الباحثين اقترحوا أيضاً (بناءً على المبادئ الأساسية والنتائج المشجعة لضبط الإصابة الحوضية) أن إنقاص حجم Debulking العقد الحوضية الكبيرة جراحياً قبل العلاج الشعاعي قد يحسن من النتائج. لكون المرضى مع عقد حوضية إيجابية مثبتة شعاعياً هي الأكثر عرضة لإصابة خفية في العقد حول الأبهرية، هؤلاء المرضى هم الأكثر استفادة من التصنيف المرحلي الجراحي.

العوامل الإنذارية Prognostic Factors.

يتأثر الإنذار بعدد من الخصائص الورمية Tumor Characteristics غير المدرجة في التصنيف المرحلي Staging. على الرغم من أن FIGO يُقَسم الآن المرحلتين IB, IIA وفقاً لحجم أكبر أو أقل من 4 سم [Table (2)]، فإن المعلومات الدقيقة حول القطر السريري للورم تعد مؤشر إنذاري مهم حتى ضمن فئات هاتين المرحلتين [Figure (3)] [7]. على الرغم من أن مرحلة FIGO مرتبطة بالإنذار فإن الفحص السريري يميل إلى عدم الدقة، والموجودات الجراحية غالباً لا تتوافق مع التقديرات السريرية لإصابة ما حول الرحم Parametrial أو جدار الحوض Pelvic Wall. علاوةً على ذلك، وجد بعض المؤلفين أن القيمة التنبؤية Predictive Value للمرحلة تنقص أو تفقد عند تصحيح التباين في القطر السريري للورم.

تعتبر الانتقالات العقدية العامل التنبؤي الأكثر أهمية للإنذار. في الماضي، معدلات البقيا بالنسبة للمرضى المعالجين باستئصال الرحم الجذري Radical Hysterectomy مع أو بدون العلاج الشعاعي للمرحلة IB كانت 85 – 95% إذا كانت العقد سلبية، و45 – 55% في حالة الإصابة العقدية. على كل حال، هناك دراسة سريرية معشاة أجراها Peters et al في عام 2000 أثبتت أن العلاج الكيميائي المتزامن Concurrent والتالي لاستئصال الرحم الجذري قد حسن كثيراً من نتائج المرضى ذوي الخطورة العالية؛ في هذه الدراسة كانت البقيا Survival لـ 4 سنوات 81% في ذراع العلاج الشعاعي الكيماوي المشارك Chemoradiation Arm، 87% منهم لديهم إصابة عقدية مكتشفة أثناء استئصال الرحم الجذري.

البقيا Survival ترتبط أيضاً بعدد العقد اللمفاوية الحوضية المصابة. معدلات البقيا مع عقد حول أبهرية إيجابية والمعالجين بحقول شعاعية واسعة Extended-Field RT تتراوح بين 50% – 10 اعتماداً على مدى انتشار الداء الحوضي وإصابة العقد اللمفاوية حول الأبهرية.



[Figure (3)]: البقيا المرتبطة بالمرض Disease-Specific Survival (DSS) ونسب ضبط الداء الحوضي Pelvic Disease Control (PDC) لـ 4490 مريض مشخصين بسرطانة عنق الرحم Stage I,II مقسمين حسب القطر السريري Clinical Diameter للورم وحسب مرحلة الورم وفق FIGO [12].

بالنسبة للمرضى المعالجين باستئصال الرحم الجذري، فإن المحددات النسيجية Histologic Parameters الأخرى المرتبطة بالإنذار السيء هي LVSI (غزو المسافة الوعائية اللمفاوية)، الغزو السدوي العميق Deep Stromal Invasion (≤ 10 مم أو > 70%)، والامتداد لمجاورات الرحم Parametrial. ذكر Roman et al وجود علاقة بين نسبة المقاطع النسيجية الحاوية على LVSI وحدوث الانتقالات إلى العقد اللمفاوية. إصابة جسم الرحم Uterine Involvement ترتبط مع زيادة معدل الانتقالات البعيدة Distant Metastases. الاستجابة الالتهابية

Inflammatory Response القوية في سدى عنق الرحم Cervical Stroma تميل إلى التنبؤ بنتائج Outcome جيدة.

على الرغم من أن بعض الباحثين أفادوا بعدم وجود فرق في النتائج بين المرضى مع سرطانة شائكة الخلايا SCC أو غدية Adenocarcinoma في عنق الرحم، لكن معظمهم يفيد بأن السرطانة الغدية ذات إنذار أسوأ. والدليل على هذا الإنذار السيء واضح بخاصة في المرضى IB2 فصاعداً. في تحليل متعدد المتغيرات Multivariate Analysis لـ 1767 مريض معالجين شعاعياً للمرحلة IB، وجد Eifel et al أن الخطر النسبي Relative Risk للوفاة من السرطان لـ 106 مرضى مع سرطانة غدية Adenocarcinoma ≤ 4 سم كان 1.9 ضعف مقارنة بالمرضى مع سرطانة شائكة الخلايا SCC من نفس الحجم ($P < 0.01$). معدلات ضبط الداء الحوضي لم تكن متناسبة مع النمط النسيجي، لكن معدل الانتقالات البعيدة كان أعلى بشكل ملحوظ عند المرضى مع سرطانات غدية. بالنسبة لمرضى السرطانة الغدية لعنق الرحم، يبدو أن النتائج تتماشى مع درجة التمايز الورمي Tumor Differentiation.

في المرضى مع سرطانة شائكة الخلايا SCC، فإن التركيز المصلي لمستضد السرطانة شائكة الخلايا SCC Antigen يبدو أنه مرتبط بمرحلة Stage وحجم الورم، الانتقالات العقدية، والداء الناكس Recurrent، إلا أن قيمة هذا المستضد كعامل تنبؤي مستقل Independent Predictor Factor وكلفة قياسه كأحد فحوص المسح Screening لسرطانة عنق الرحم ما زالت محل نقاش [13].

العديد من الدراسات أثبتت وجود علاقة بين مستوى الخضاب Hemoglobin والإنذار لدى مرضى سرطان عنق الرحم المتقدم موضعياً Locally Advanced، على الرغم من أن التأثير المستقل Independent Influence للخضاب على النتائج Outcomes من الصعب تقديره بسبب العديد من العوامل الإنذارية المربكة. الدليل الأقوى أن فقر الدم يلعب دورا سببياً Causative في النكس الحوضي Pelvic Recurrence يأتي من دراسة معشاة صغيرة عام 1978 أجريت في Princess Margaret Hospital؛ في تلك الدراسة، مرضى فقر الدم الذين خضعوا لنقل الدم حتى الوصول إلى مستوى خضاب 12.5 غ/دل على الأقل كان لديهم معدل من النكس الناحي الموضعي Locoregional Recurrence أقل من أولئك الذين تم الحفاظ على مستوى الخضاب لديهم بمعدل 10 غ/دل على الأقل. الدراسات التي كانت تهدف إلى التغلب على التبعات البيولوجية الحيوية النظرية للعلاج الشعاعي Theoretical Radiobiologic Consequences مثل نقص الأكسجة داخل الورمي Intratumoral Hypoxia المحدث بمحسسات الخلية ناقصة الأكسجة Hypoxic Cell Sensitizers، استنشاق الأوكسجين عالي الضغط Hyperbaric O_2، العلاج بالنيوترونات Neutron Therapy لم تكلل بالنجاح. العديد من الباحثين يربط بين

مستويات ضغط الأكسجين المنخفضة داخل الورم مع نسبة عالية من الانتقالات الناحية والبعيدة والبقيا السيئة. كما تم مؤخراً إغلاق دراسة لمجموعة الأورام النسائية GOG مصممة لاختبار قيمة رفع سويات الخضاب بالإعطاء الباكر للـ Erythropoietin نتيجة للأحداث الخثارية المحدثة بالـ Erythropoietin، معدلات البقيا الكلية Overall Survival غير مشجعة وكانت 74% ,60% بالنسبة للمرضى المعالجين شعاعياً وكيماوياً Chemoradiation بدون أو مع الـ Erythropoietin على الترتيب [14].

هناك العديد من الخصائص السريرية والحيوية الأخرى التي تم التحري عنها بشأن مدى قوتها كعوامل تنبؤية وكانت النتائج متباينة، وتشمل عمر المريض، الموجودات الخلوية للبريتوان Peritoneal Cytology، تعداد الصفيحات الدموية، التوعية الورمية Tumor Vascularity، عدد نسخ DNA Ploidy أو الطور S، تعبيرية أنزيم COX-2، وتعبيرية مستقبل عامل النمو Growth Factor Receptor. وقد اكتشف العديد من الباحثين أن الكشف عن HPV DNA في عقد لمفاوية خالية من السرطان نسيجياً يرتبط مع إنذار سيء [33].

العلاج Treatment.

قد تؤثر العديد من العوامل على اختيار العلاج الموضعي Local Treatment لسرطان عنق الرحم، بما في ذلك حجم الورم، المرحلة Stage، الخصائص النسيجية Histologic Features، الانتقالات العقدية Lymph Node Metastases، عوامل الخطورة للاختلاطات التالية للجراحة أو العلاج الشعاعي، ورغبة المريض. على كل حال، كقاعدة عامة، يتم تدبير HSILs بإجراء استئصال كهربائي Loop Electroexcision Procedure (LEEP)؛ ويتم تدبير السرطانات الغازية مجهرياً Microinvasive أقل من 3 مم (المرحلة IA1) من خلال جراحة محافظة Conservative (استئصال مخروطي Excisional Conization أو استئصال الرحم خارج اللفافة Extrafascial Hysterectomy)؛ يتم تدبير السرطانات الغازية الباكرة (المرحلة IA2,IB1 أو بعض أورام المرحلة IIA الصغيرة) باستئصال الرحم الجذري Radical Hysterectomy أو استئصال الرحم الجذري المعدل Modified Radical Hysterectomy، استئصال عنق الرحم الجذري Radical Trachelectomy (إذا كان هناك رغبة بالحفاظ على الخصوبة Fertility)، أو العلاج الشعاعي؛ ويتم تدبير السرطانات المتقدمة موضعياً (المرحلة IB2 – IVA) باستخدام العلاج الكيميائي و الشعاعي. بعض المرضى المختارين مع داء ناكس مركزياً والمعالجين شعاعياً إلى الحد الأقصى يمكن إجراء جراحة جذرية واسعة لهم؛ تتم معالجة النكس الحوضي المعزول بعد استئصال الرحم باستخدام العلاج الشعاعي [33].

الداء ما قبل الغازي Preinvasive Disease.

يشكل LEEP العلاج المفضل لـ HSILs. في هذه التقنية، يستخدم قطب مشحون Charged Electrode لاستئصال كامل منطقة التحول Transformation Zone والجزء القاصي Distal Canal من قناة عنق الرحم. على الرغم من أن معدلات ضبط الداء بهذه الطريقة مشابهة لتلك التي يمكن التوصل إليها من خلال المعالجة القرية Cryotherapy أو الاستئصال بأشعة الليزر Laser Ablation، إلا أنها تحافظ على الآفة المستأصلة ومنطقة التحول بشكل قابل للتقييم النسيجي. يجرى LEEP للمريض خارج المشفى Outpatient كإجراء يحافظ على الخصوبة. الاستئصال المخروطي بواسطة LEEP أو الاستئصال المخروطي بواسطة المشرط Scalpel يجب أن يجرى فقط عند الشك بوجود سرطانة غازية مجهرياً أو سرطانة غازية وفي مرضى السرطانة الغدية في الموضع Adenocarcinoma *in situ*. على الرغم من النسب المنخفضة للنكس (5% – 1) والترقي النادر إلى سرطانة غازية (< 1% في معظم الدراسات) فإن المرضى المعالجين بـ LEEP يتطلبون مراقبة حريصة بعد هذا الإجراء.

حالياً، المعالجة باستئصال الرحم التام Total Hysterectomy محتفظ بها فقط للحالات التي تملك مشاكل نسائية أخرى تبرر هذا الإجراء، ويجب استبعاد السرطانة الغازية قبل الجراحة لنفي الحاجة للمزيد من الإجراءات الجراحية الواسعة.

السرطانة الغازية مجهرياً Microinvasive Carcinoma (المرحلة IA).

المعالجة القياسية لمرضى المرحلة IA1 هي الاستئصال المخروطي لعنق الرحم Cervical Conization أو الاستئصال التام (Type I). لكون خطورة الانتقالات إلى العقد الحوضية من هذه الأورام الغازية بالحد الأدنى هي أقل من 1%، فإن استئصال العقد اللمفاوية الحوضية Pelvic Lymphadenectomy غير منصوح به بشكل روتيني.

المرضى بمرحلة IA1 بدون LVSI والذين يرغبون بالمحافظة على الخصوبة يمكن أن يعالجوا بشكل ملائم الاستئصال المخروطي العلاجي لعنق الرحم إذا كانت حواف المخروط سلبية. على الرغم من أن التقارير تقترح أن النكس غير شائع فإن المريضات اللواتي خضعن لهذه المعالجة المحافظة يجب أن يخضعن لتقييم خلوي Cytologic Evaluation دوري Periodic ودقيق، تنظير عنق الرحم Colposcopy، وتجريف بطانة عنق الرحم Endocervical Curettage.

احتمالية الداء الغازي المتبقي Residual Invasive Disease بعد الخزعة المخروطية ترتبط مع حالة الحافة الداخلية Internal Margins للمخروط ونتائج تجريف عنق الرحم المجراة بعد الخزعة المخروطية. ذكر Roman et al أن الموجودات الجراحية في 87 مريضة خضعن

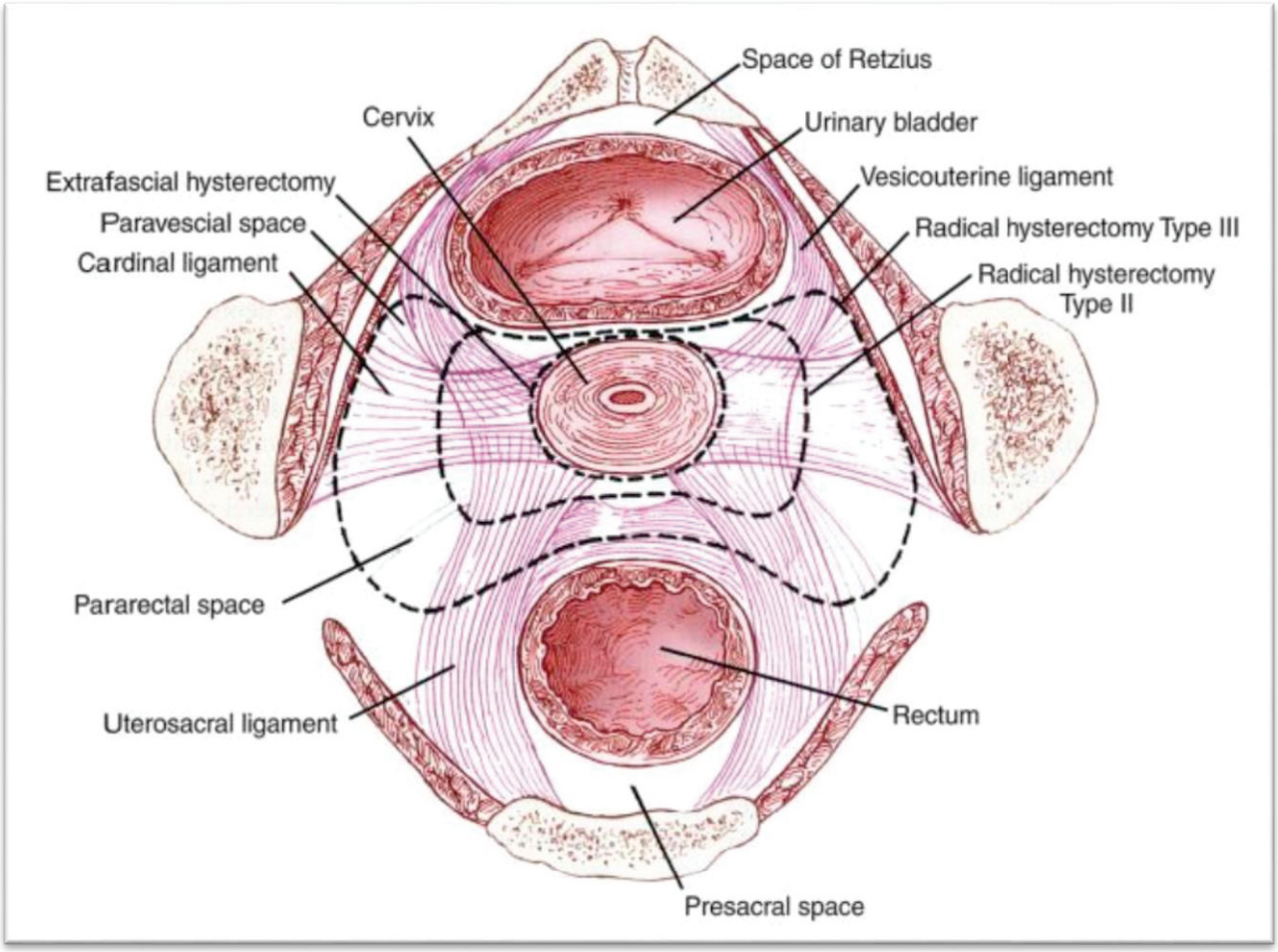
لاستئصال مخروطي كانت نتيجته سرطانة شائكة الخلايا غازية مجهرياً Microinvasive SCC متبوعة إما بإعادة الاستئصال المخروطي أو استئصال الرحم. الداء الغازي المتبقي وجد في 4% من المريضات اللواتي كانت حواف المخروط خالية من CIN أو عدم كشف أي شذوذات من على تجريف بطانة عنق الرحم. على كل حال، وجد الداء الغازي المتبقي في 13% من النساء اللواتي كان لديهن إما CIN في حواف مخروط الاستئصال أو موجودات إيجابية على تجريف بطانة عنق الرحم، و33% من المريضات عند المريضات اللواتي كانت لديهن كلتي الحالتين السابقتين معاً (***P*** **0.015** >). ويقترح ذلك الحاجة لإجراء ثان في حالة كانت المريضة تمتلك إحدى الموجودات السابقة. لم يجد المؤلفون أي علاقة بين عمق الغزو Depth of Invasion أو عدد البؤر الغازية Invasive Foci وبين وجود الداء الغازي المتبقي.

الاستئصال المخروطي العلاجي للداء الغازي مجهرياً يجرى عادة بواسطة مشرط عندما يكون المريض تحت تأثير التخدير العام أو القطني Spinal Anesthesia. بسبب كون التقييم الدقيق للعمق الأقصى من الغزو عاملاً جوهرياً، فإنه يجب تقطيع Section كامل العينة والتعامل معها بحرص للحفاظ على اتجاهاتها الأساسية أثناء التقييم المجهري. الاختلاطات تحدث في 2 – 12% من المريضات، ترتبط بعمق مخروط الاستئصال وتشمل النزف، العقم، التضيق Stenosis، وقصور في عنق الرحم Cervical Incompetence. إن عرض وعمق مخروط الخزعة يجب أن يظهر أقل حجم ممكن للآفة مع حواف جراحية سلبية.

بالنسبة للمريضات مغ غزو ورمي 3 – 5 مم ضمن سدى عنق الرحم (المرحلة IA2)، فإن خطورة الانتقالات العقدية حوالي 5%. لذلك وفي مثل تلك المريضات فيجب إجراء استئصال ثنائي الجانب للعقد اللمفاوية الحوضية Bilateral Pelvic Lymphadenectomy بالمشاركة مع استئصال الرحم الجذري المعدل Modified Radical Hysterectomy (Type II). استئصال الرحم الجذري المعدل هو إجراء أقل عدوانية من استئصال الرحم الجذري الكلاسيكي (Type III) [Figure (4)]. يستأصل كل من الرحم Uterus، عنق الرحم Cervix، أعلى المهبل Upper Vagina، والنسج حول عنق الرحم بعد تسليخ حذر للحالب Ureter حتى نقطة دخوله للمثانة. الأنصاف الأنسية Medial للأربطة الرئيسية Cardinal Ligaments والرباط الرحمي العجزي Uterosacral Ligament يجب ان تستأصل أيضاً. باستخدام هذه المعالجة نلاحظ ندرة الاختلاطات في السبيل البولي، كما أن معدلات الشفاء تتجاوز 95%.

على الرغم من أن المعالجة الجراحية قياسية Standard في الأورام غير الغازية *in situ* أو الغازية مجهرياً Microinvasive، فإن المرضى مع مشاكل صحية شديدة أو مضادات استطباب contraindication للعمل الجراحي يمكن أن يعالجوا بشكل فعال من خلال العلاج الشعاعي

RT. بناء على عمق الغزو، يمكن أن تعالج الآفات المبكرة إما من خلال المعالجة الكورية Brachytherapy وحدها او بالتشارك مع التشعيع الخارجي External-Beam RT، ونسب الشفاء تتجاوز 95%.



[Figure (4)]: الأربطة و المسافات الحوضية. الخطوط المنقطة تشير إلى الأنسجة المستأصلة من خلال كل استئصال الرحم الجذري الكلاسيكي (Type III) والمعدل (Type II) [27].

مرحلة المرض IB, IIA.

سرطانات عنق الرحم من المرحلة IB يمكن أن تعالج على نحو فعال باستخدام التشعيع الخارجي External-Beam Irradiation بالمشاركة مع المعالجة الكورية Brachytherapy أو من خلال استئصال الرحم الجذري واستئصال العقد اللمفاوية الحوضية ثنائي الجانب. الهدف من جميع هذه المعالجات هو إتلاف الخلايا الخبيثة في عنق الرحم، وأنسجة عنق الرحم، والعقد اللمفاوية الناحية. المرضى المعالجين باستئصال الرحم الجذري واكتشف لديهم خصائص ورمية عالية الخطورة، يمكن أن يستفيدوا من العلاج الشعاعي بعد الجراحة أو المشاركة الشعاعية الكيماوية Chemoradiation [15].

معدلات البقيا المرتبطة بالمرض Disease-Specific Survival لدى مرضى سرطان عنق الرحم Stage IB والمعالجين جراحياً أو شعاعياً تتراوح بين 80 – 90%، مما يقترح أن المعالجتين متماثلتان من حيث الفعالية. على كل حال، الانحياز باختيار المرضى Selection Bias، التعاريف المتباينة للمرحلة IA، الاستطبابات المختلفة للعلاج الشعاعي بعد الجراحة، العلاج الكيماوي المزامن Concurrent Chemotherapy، أو استئصال الرحم المتمم Adjuvant Hysterectomy قد تربك نتائج الدراسات الهادفة إلى المقارنة بين العلاج الشعاعي والجراحة. لكون النساء الشابات مع أورام صغيرة، سلبية العقد سريرياً يملن لأن يكن مرشحات مفضلات للجراحة، ولكون القطر الورمي وحالة العقد غير محددة بشكل دقيق في الدراسات المنشورة، فمن الصعب مقارنة النتائج المعلنة للمرضى المعالجين جراحياً أو شعاعياً [33].

في عام 1997، نشر Landoni et al نتائج الدراسة المستقبلية Prospective الوحيدة التي قارنت بين الجراحة الجذرية والمعالجة الشعاعية لوحدها في مريضات سرطان عنق الرحم. في هذه الدراسة، 343 مريضة مع مرحلة IB, IIA تم تعشيتهم لتلقي إما الاستئصال الجذري للرحم (Type III) أو المعالجة الشعاعية الخارجية External-Beam RT مشاركة مع معالجة كورية Brachytherapy منخفضة الجرعة Low Dose Rate (LDR) داخل الأجواف Intracavitary. وكانت النتائج كما يلي:

- في ذراع الجراحة، وجود إصابة في النسج حول الرحم Parametrial Involvement، الحواف الإيجابية، الغزو السدوي العميق، أو العقد الإيجابية قادت إلى استخدام تشعيع الحوض بعد الجراحة Postoperative Pelvic Irradiation في 54% من المريضات مع آفات ≥ 4 سم، و84% من المريضات بآفات < 4 سم.
- في ذراع المعالجة الشعاعية، المريضات تلقين بالمتوسط جرعة منخفضة نسبياً حوالي 76 Gy.
- بمتوسط فترة متابعة 87 شهر، فإن المعدل الإكتواري للبقيا بدون نكس Actuarial Disease-Free Survival لـ 5 سنوات لدى المريضات اللواتي خضعن للمعالجة الجراحية في هذه الدراسة 80%، مقارنة مع معدل بقيا 82% عند اللواتي خضعن للمعالجة الشعاعية بالنسبة للمريضات مع آفات ≥ 4 سم، أما بالنسبة للمريضات مع آفات < 4 سم، فكانت البقيا بعد المعالجة الجراحية والمعالجة الشعاعية 63% و57% على الترتيب.

بالنسبة لمريضات السرطانة شائكة الخلايا Stage IB1، فإن اختيار المعالجة مبني على عدة عوامل منها رغبة المريضة Patient Preference وقرار الطبيب المعالج مع الأخذ بعين الاعتبار تلك المخاطر التي قد تنجم عن الجراحة والتخدير بالإضافة إلى فهم طبيعة الاختلاطات، سواء في

الجراحة الجذرية أو في المعالجة الشعاعية. بالنسبة للمرضى مع أورام متشابهة، فإن المعدل الكلي للاختلاطات الكبرى متماثل في كل من الجراحة والعلاج الشعاعي، على الرغم أن أذيات السبيل البولي Urinary Tract Complication أكثر شيوعاً بعد الجراحة، والاختلاطات المعوية أكثر شيوعاً بعد العلاج الشعاعي. المعالجة الجراحية مفضلة للنساء الشابات مع أورام صغيرة لأنها تسمح بالمحافظة على الوظيفة المبيضية وتسبب قصراً أقل للمهبل. يتم اختيار العلاج الشعاعي غالباً للنساء المسنات بعد سن الضهي لتجنب المراضة المرافقة للتداخلات الجراحية الكبيرة [33].

بالنسبة للمريضات من المرحلة IB2 (ورم كبير الحجم Bulky)، فإن بعض الجراحين يفضلون استئصال الرحم الجذري Radical Hysterectomy كمعالجة بدئية. على كل حال، الأورام > 4 سم تميل لأن تغزو عميقاً ضمن سدى عنق الرحم وبالتالي فإنها تحمل خطورة أعلى من إصابة العقد اللمفاوية والانتشار إلى النسج حول الرحم. ولكون مثل هذه النوعية من المريضات تحمل خطورة عالية من النكس الحوضي Pelvic Recurrence، فغالباً ما تتبع المعالجة الجراحية لديهن بالعلاج الشعاعي والكيماوي مما يزيد من زمن المعالجة وآثارها الجانبية. وبالتالي فإن العديد من أطباء الأورام النسائيين والشعاعيين أن البدء بالمعالجة الشعاعية الكيماوية أفضل في مريضات المرحلة IB2 [33].

الدراسات المستقبلية المعشاة Randomized Prospective Trials بينت الفائدة من مشاركة المعالجة الشعاعية للمريضات مع أورام كبيرة من المرحلة I مع العلاج الكيماوي المتزامن Concurrent Chemotherapy بأشواط حاوية على Cisplatin. هناك دراسة أخرى تقترح أن المريضات اللواتي يحتجن إلى المعالجة الشعاعية بعد الجراحة بسبب الإصابة العقدية أو الحواف الإيجابية يمكن ان يستفيدوا ايضاً من العلاج الكيماوي المزامن. المريضات مع أورام من المرحلة IB1 بدون أي دليل على انتقالات ناحية يملكون معدلات ممتازة من الضبط الحوضي للداء Pelvic Control مع المعالجة الشعاعية وحدها (حوالي 97% لمدة 5 سنوات) ومن المحتمل ألا يحتجن العلاج الكيماوي عند العلاج بالعلاج الشعاعي بشكل بدئي [33].

استئصال الرحم الجذري Radical Hysterectomy واستئصال الرحم الجذري المعدل Modified Radical Hysterectomy.

الإجراء القياسي في المعالجة الجراحية لسرطانات عنق الرحم من المرحلة IB, IIA هو استئصال الرحم الجذري (Type III) مع استئصال العقد اللمفاوية الحوضية ثنائي الجانب Bilateral Pelvic Lymphadenectomy. هذا الإجراء يشمل استئصالاً كتلياً *en bloc* للرحم، عنق الرحم، والنسج حول الرحم وعنق الرحم والمهبل حتى الوصول إلى الجدران الجانبية للحوض من كلا الجانبين، مع استئصال ما أمكن من الرباط الرحمي العجزي Uterosacral Ligament [Figure (4)]. يتم ربط الأوعية الرحمية عند منشئها، كما يتم استئصال الثلث الداني Proximal من

المهبل مع مجاورات المهبل Paracolpium. الاستئصال الجذري المعدل للرحم (Type II) يمكن استخدامه للمرحلة IA2 وبعض الحالات المختارة (≥ 2 سم) من آفات المرحلة IB؛ ومن خلال هذا الإجراء يتم استئصال النسج حول الرحم وعنق الرحم حتى الحافة الأنسية للحالب، كما تستأصل الأربطة الرحمية العجزية بشكل جزئي، وبمقدار 1 – 2 سم من القسم الداني من المهبل. القرار باستئصال المبيضين يجب أن يؤخذ عند كل مريضة على حدة وبناء على عمر المريضة، الحالة الطمثية، وعوامل أخرى. الانتقالات المبيضية نادرة في غياب الانتقالات العقدية. إذا كانت الموجودات أثناء العمل الجراحي توحي بالحاجة إلى تشعيع الحوض بعد الجراحة فيجب تغيير موقع المبيضين ونقلهما خارج الحوض أثناء العمل الجراحي [33].

ويجرى الآن استئصال الرحم الجذري بالتنظير Laparoscopic عوضاً عن الجراحة التقليدية بشكل متزايد، سواء مع أو بدون مساعدة الرجال الآلية Robots [16]. تؤمن هذه الطرق (في حال إجرائها بأيد خبيرة Experienced Hands) التقليل من النزف وفترة النقاهة Recovery بعد العمل الجراحي رغم أن مدة العمل الجراحي أطول من الجراحة التقليدية. تقترح النتائج المبدئية أن نتائج استئصال الرحم التام بالتنظير شبيهة بتلك التي نحصل عليها في حال اجراء الجراحة التقليدية من خلال التداخل عبر البطن Transabdominal [33].

الاختلاطات داخل العمل الجراحي Intraoperative و بعد الاستئصال الجذري للرحم عبر البطن تشمل: النزف، الناسور الحالبي المهبلي Ureterovaginal Fistula (1 – 2%)، الناسور المثاني المهبلي Vesicovaginal Fistula (< 1%)، الصمة الرئوية Pulmonary Embolus (2% – 1)، انسداد الأمعاء الدقيقة Small Bowel Obstruction (1 – 2%)، الحمى بعد العمل الجراحي الناجمة عن التهاب الوريد الخثري العميق Deep Vein Thrombosis، الانتان الرئوي، التهاب النسيج الخلوي الحوضي Pelvic Cellulitis، التهابات السبل البولية، أو التهاب الجروح (25 – 50%). الاختلاطات تحت الحادة Subacute تشمل تشكيل الكيسات اللمفاوية Lymphocyst ووذمة الطرفين السفليين Lower Extremity Edema، وترتبط نسبة خطورة الوقوع مع بازدياد مدى اتساع استئصال العقد اللمفاوية [18]. الكيسات اللمفاوية يمكن أن تسد الحالب Ureter، لكن الاستسقاء الكلوي Hydronephrosis المرافق يتحسن عادة بعد تفجير Drainage الكيسة اللمفاوية. خطورة الاختلاطات (وبخاصة انسداد الأمعاء الدقيقة) تزداد عند المرضى المعالجين شعاعياً قبل العمل الجراحي [33].

يتطور عند غالبية المريضات نقص عابر في الإحساس المثاني Bladder Sensation بعد استئصال الرحم الجذري. الاختلاطات المثانية الشديدة طويلة الأمد غير شائعة وترتبط بمدى التسليخ Dissection في النسج حول الرحم والمهبل ولا ترتبط بنوع العمل الجراحي (عبر البطن Abdominal أو تنظيري Laparoscopic) [19]. حتى مع التفريغ الحذر للمثانة بعد الجراحة،

فإن نقص المقوية المزمن Chronic Bladder Hypotonia في المثانة أو انعدامه Atony يحدث في 3 – 5% من المريضات. الاستئصال الجذري للرحم يمكن أن يختلط بعدم استمساك المصرات عند الجهد Stress Incontinence لكن نسب الوقوع متباينة ويمكن أن تتأثر بالعلاج الشعاعي بعد الجراحة Postoperative RT. يمكن أن تعاني المريضات من الإمساك Constipation، ونادراً ما يتطور علوص معوي مزمن Chronic Obstipation [33].

استئصال عنق الرحم الجذري Radical Trachelectomy.

عام 1994، كان Dargent et al الرائد في استخدام استئصال عنق الرحم الجذري مع استئصال العقد اللمفاوية الحوضية تنظيرياً كوسيلة للحفاظ على الخصوبة عند النساء الشابات مع أورام باكرة في عنق الرحم. منذ ذلك الحين تبين أن هذا العمل الجراحي عند إجرائه بأيد خبيرة، فإن نسب الشفاء عالية والعديد من النساء يتمكن بعدها من ولادة أجنة حية. ذكر أيضاً حصول حمول ناجحة بعد استئصال عنق الرحم عبر البطن Radical Transabdominal Trachelectomy. للحفاظ على القطعة الرحمية المتبقية سليمة، يتم تركيب طوق لعنق الرحم غير قابل للامتصاص Nonabsorbable Cervical Cerclage حول برزخ الرحم Uterine Isthmus أثناء استئصال عنق الرحم. أفاد Alexander-Sefre et al أن استئصال عنق الرحم الجذري يترافق مع مدد أقل من العمل الجراحي والاستشفاء، نزف دموي أقل، ونسب أقل من نقص المقوي المثانية Bladder Hypotony مقارنة مع الاستئصال الجذري للرحم. على كل حال، المريضات اللواتي خضعن لاستئصال عنق الرحم الجذري كنَّ أكثر عرضة لمشاكل مثل عسرة الطمث Dysmenorrhea، النزف الطمثي الشاذ Irregular Menstruation، والنز المهبلي Vaginal Discharge؛ بالإضافة لذلك 14% من النساء كان لديهن مشاكل في خياطة عنق الرحم Cervical Suture، 10% مع تضيق في برزخ الرحم Isthmic Stenosis، و7% منهن مع انقطاع طمث مطول Prolonged Amenorrhea [33].

استخدام استئصال عنق الرحم الجذري المهبلي أو عبر البطن مع الاستئصال التنظيري للعقد اللمفاوية يمكن ان يستطب في حالات مختارة بعناية من النساء مع آفات صغيرة (≥ 2 سم) من المرحلة IB1 واللواتي يرغبن بالحفاظ على الخصوبة. المريضات مع إصابة واسعة في عنق الرحم هن مرشحات سيئات Poor Candidates للجراحة المحافظة على الخصوبة Fertility-Sparing Surgery. MRI قبل الجراحة هو وسيلة نوعية Specific و حساسة Sensitive نسبياً لتقييم احتمالية امتداد الورم حتى الفوهة الباطنة Internal Os. لعنق الرحم. في دراسة حديثة 504 مريضات خضعن لاستئصال عنق الرحم الجذري، ذكر حصول أكثر من 200 حالة حمل، على الرغم من أن فقط 84 من أصل 200 حمل (42%) أعطت أجنة عيوشة بنهاية فترة الحمل Full-Term Viable Infants، 37% من الولادات في الثلث الأخير Third Trimester من الحمل

كانت من الخدج Preterm، مما يشير أن هذه المجموعة من النساء يحملن خطورة عالية للحمول المختلطة Complicated Pregnancies.

المعالجة الشعاعية radiotherapy بعد الاستئصال الجذري للرحم Radical Hysterectomy.

توضح الدراسات الراجعة Retrospective والمستقبلية Prospective بشكل جلي أن المعالجة الشعاعية تنقص خطورة النكس الحوضي Pelvic Recurrence بعد استئصال الرحم الجذري في المريضات مع الداء عالي الخطورة High Risk (الانتقالات العقدية Lymph Nodes Metastases، الغزو السدوي العميق Deep Stromal Invasion، حواف جراحية إيجابية Positive أو قريبة Close، أو إصابة النسج حول الرحم) [15]. على كل حال، لكون المريضات اللواتي تلقين المعالجة الشعاعية بعد الجراحة في معظم الدراسات تم اختيارهن بسبب صفات عالية الخطورة، فإنه من الصعب تحديد أثر العلاج الشعاعي المتمم Adjuvant RT على البقيا [33].

دراسة **GOG – 92**، هي دراسة معشاة نشرت نتائجها المبدئية عام 1999، وتم تحديثها عام 2006 [15]. هذه الدراسة اختبرت الفائدة من التشعيع الحوضي المتمم Adjuvant Pelvic Irradiation في المريضات مع الخطورة المتوسطة للنكس بعد استئصال الرحم الجذري لسرطانات المرحلة IB. معايير قبول المريضات في هذه الدراسة هي وجود أحد عوامل الخطورة التالية: غزو سدوي Stromal Invasion لأكثر من الثلث، غزو للمسافة الوعائية اللمفاوية LVSI، أو القطر السريري للورم ≤ 4 سم. تم استبعاد المريضات مع إصابة العقد اللمفاوية الحوضية، إصابة النسج حول الرحم Parametria، أو الحواف الجراحية الإيجابية. المريضات اللواتي تلقين العلاج الشعاعي المتمم Adjuvant RT كان لديهن نقص 46% بخطورة النكس (***P* = 0.007**). على الرغم من وجود نقص 30% في الوفيات عند المريضات المعالجات بالعلاج الشعاعي المتمم، هذا الفرق لم يكن هاماً إحصائياً (***P* = 0.07**). تحليل المجموعات الفرعية Subset Analysis يقترح أن الفائدة من العلاج الشعاعي بعد الجراحة كانت هامة بخاصة للمريضات مع سرطانة غدية Adenocarcinoma أو سرطانة غدية شائكة الخلايا Adenosquamous Carcinoma [15].

على الرغم من أن تشعيع الحوض أنقص نسبة النكس لدى المريضات مع النقائل العقدية أو إصابة النسج حول الرحم، فإن خطورة النكس الحوضي والنكس البعيد تبقى عالية عند تلك النساء بعد العلاج الشعاعي. في محاولة لتحسين نتائج المعالجة متعددة النماذج قامت Southwest Oncology Group بإجراء دراسة مستقبلية تقارن بين تشعيع الحوض بعد الجراحة لوحده مقابل إعطاء العلاج الكيماوي Cisplatin, 5-FU أثناء وبعد تشعيع الحوض بعد الجراحة في المريضات

مع إصابة عقدية، ارتشاح في النسج حول الرحم، أو حواف جراحية إيجابية. النتائج البدئية لهذه الدراسة نشرت عام 2000، وتبين تحسناً ملحوظاً في نسب ضبط الداء الحوضي والبقيا في المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيماوي [Table (3)].

الجدول (3): الدراسات المستقبلية المعشاة Prospective Randomized Trials التي تبحث دور العلاج الشعاعي الكيماوي المتزامن Concurrent Chemoradiation في مريضات سرطان عنق الرحم المتقدم موضعياً Locoregionally Advanced.

Study الدراسة	Protocol Design تصميم الدراسة	Patients No. عدد المرضى	Eligibility معايير القبول	Chemotherapy in Investigational Arm العلاج الكيماوي في ذراع التجربة	Chemotherapy in Control Arm العلاج الكيماوي في ذراع الشاهد	Relative Risk of Recurrence (95%CI) الخطورة النسبية للنكس	P Value
Rose, et al	GOG – 120	526	FIGO IIA – IVB, PA العقد سلبية	***Cisplatin*** 40mg/m² (wk 1 – 6)	***Hydroxyurea*** 3g/m² مرتين أسبوعياً (wk 1 – 6)	0.57 (0.42 – 0.78)	< 0.001
				Cisplatin 50mg/m² (d 1,29) ***5-FU*** 4g/m² (d 1,29) تسريب مستمر لمدة 96 ساعة ***Hydroxyurea*** 3g/m² مرتين أسبوعياً (wk 1 – 6)	***Hydroxyurea*** 3g/m² مرتين أسبوعياً (wk 1 – 6)	0.55 (0.4 – 0.75)	< 0.001
Eifel, et al	RTOG 90 – 01	403	FIGO IB – IIA (≥ 5 cm), IIB – IVA, POS. Pelvic Lymph Nodes. NEG. Para-Aortic Nodes	***Cisplatin*** 75mg/m² (d 1,22 and with 2nd Brachytherapy ***5-FU*** 4g/m² (d 1,22 and with 2nd Brachytherapy) تسريب مستمر لمدة 96 ساعة	None	0.51 (0.36 – 0.66)	< 0.001
Keys, et al	GOG – 123	369	FIGO IB (≥ 4 cm), PA nodes NEG. (CT, Lymphangiogram	***Cisplatin*** 50mg/m² (wk 1 – 6)	None	0.51 (0.34 – 0.75)	0.001
Whitney, et al	GOG – 85	368	FIGO IIB – IVA, PA nodes NEG. (Dissection)	***Cisplatin*** 50mg/m² (d 1,29) ***5-FU*** 4g/m² (d 1,29) تسريب مستمر لمدة 96 ساعة	***Hydroxyurea*** 80mg/kg مرتين أسبوعياً أثناء RT	0.79 (0.62 – 0.99)	0.03
Peters, et al	SWOG 87 – 97	268	FIGO I – IIA بعد استئصال الرحم الجذري مع إيجابية العقد الحوضية أو حواف إيجابية أو إصابة ما حول الرحم. PA nodes NEG.	***Cisplatin*** 70mg/m² ***5-FU*** 4g/m² تسريب مستمر لمدة 96 ساعة (كل 21 يوم لـ 4 أشواط تبدأ مع RT)	None	0.5 (0.29 – 0.84)	0.01
Pearcey, et al	NCI Canada	259	FIGO IB – IIA (≥ 5 cm), IIB – IVA, عقد حوضية إيجابية	***Cisplatin*** 40mg/m² (wk 1 – 6)	None	0.91 (0.62 – 1.35)	0.33

0.02	–	None	***Epirubicin*** 60mg/m² then 90mg/m² كل 4 أسابيع لخمسة أشواط	FIGO IB – IIA (> 4 cm), IIB – IVA.	220		**Wong, et al**
غير نوعي	–	None	***5-FU*** 4g/m²/96hr x2	FIGO IB – IIA (≥ 5 cm), IIB – IVA	234		**Thomas, et al**
0.0001	–	***5-FU*** المتمم	***Mitomycin*** 10mg/m2 ***Oral 5-FU*** 300mg/m2/d/2wk لشوطين ± ***5-FU*** المتمم	FIGO IIB – IVA	926		**Lorvidhaya, et al**
–	1.29 (0.93 – 1.8)	***Cisplatin*** 40mg/m² (wk 1 – 6)	***5-FU*** 225mg/m²/d/5d كل أسبوع	FIGO IIB – IVA	316	GOG – 165	**Lanciano, et al**

استخدام العلاج الشعاعي المتمم يزيد دون شك من نسب الاختلاطات المعوية والبولية التناسلية التالية للعلاج في المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الرحم الجذري؛ على كل حال، فإن عدم تجانس وسائل التحليل، الانحياز في اختيار المريضات، والعدد الصغير نسبياً من المريضات في معظم الدراسات يجعل من الصوبة بمكان التعليق على نتائج الدراسات التي تتناول هذا الموضوع.

العلاج الشعاعي الجذري Radical Radiotherapy.

المعالجة الشعاعية وحدها تحقق بقيا ممتازة ومعدلات ممتازة من ضبط الداء الحوضي في مريضات سرطان عنق الرحم من المرحلة IB [12]. أفاد Eifel et al أنه وخلال 5 سنوات كانت البقيا النوعية للداء Disease-Specific Survival 90%، ومعدل ضبط الداء الحوضي 98% لـ 701 مريضات عولجن بالعلاج الشعاعي فقط وأورامهن كانت من المرحلة IB1. على الرغم من أن النتائج كانت أسوأ في المريضات مع أورام > 4 سم، فإن هذه المجموعة من المريضات كانت قابلة للشفاء Curable من خلال المشاركة بين العلاج الشعاعي بالأشعة الخارجية External-Beam RT والمعالجة الكورية Brachytherapy. على كل حال، المريضات من المرحلة IB2 أو ذوات الآفات الكبيرة من المرحلة IIA يعالجن عادة بالعلاج الشعاعي المتزامن Concurrent مع العلاج الكيماوي بأشواط حاوية على Cisplatin، وتبين من خلال الدراسات المعشاة أن هذه المعالجة تحقق نتائج أفضل مقارنة بالمعالجة الشعاعية وحدها [20].

كما هو الحال بالنسبة للجراحة الجذرية، الهدف من العلاج الشعاعي الجذري هو القضاء على الداء في عنق الرحم، النسج حول عنق الرحم، والعقد اللمفاوية الناحية في الحوض. المريضات يعالجن عادة بمزيج من تشعيع الحوض بالأشعة الخارجية مع المعالجة الكورية. حتى الأورام الصغيرة نسبياً والتي تشمل عدة أرباع Multiple Quadrants من عنق الرحم تعالج عادة بجرعة كلية – 80 85 Gy للنقطة A. يمكن إنقاص الجرعة الشعاعية بمقدار 5 – 10% في الأورام السطحية الصغيرة جداً Very Small Superficial Tumors. على الرغم من أن المريضات مع أورام صغيرة

يمكن أن يعالجن من خلال حقول شعاعية أصغر نوعاً ما مقارنة مع المريضات مع داء متقدم موضعياً بشكل أكبر، فإنه يجب الحرص على تشعيع العقد السدادية Obturator، الحرقفية الظاهرة External Iliac، الحرقفية المشتركة السفلية Low Common Iliac، وأمام العجز Presacral بشكل ملائم [33].

المعالجة الشعاعية Radiotherapy المتبوعة باستئصال الرحم Hysterectomy.

على الرغم من أن الدراسات السابقة من M.D. Anderson Cancer Center تقترح أن نسب النكس الموضعي Local Recurrence بالنسبة للمريضات مع أورام كبيرة من المرحلة IB تتناقص عندما يتبع العلاج الشعاعي باستئصال الرحم المتمم، فإن الدراسات الراجعة كانت أقل إقناعاً وتقترح أن الإنحياز في الاختيار Selection Bias قد يكون المسؤول عن الاختلافات الظاهرة. في دراسة لـ 1526 مريضة مشخصات بسرطانة شائكة الخلايا SCC في عنق الرحم من المرحلة IB، أوضح Eifel et al أن معدلات النكس الورمي كانت < 10% بالنسبة لأورام تقيس 7 – 7.9 سم معالجة فقط شعاعياً، مما يشير أن الدور المحتمل لاستئصال الرحم المتمم Adjuvant Hysterectomy هو دور ضئيل [33].

في عام 2003، نشرت مجموعة الأورام النسائية GOG نتائج دراسة مستقبلية معشاة عن العلاج الشعاعي مع أو بدون استئصال الرحم المتمم خارج اللفافة للأورام من المرحلة IB وتقيس ≤ 4 سم؛ الدراسة توضح أنه لا تحسن ملحوظ في البقيا بين المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الرحم المتمم **(RR=0.89, 95%CI: 0.65 – 1.21)** [33].

النتائج السابقة مع نتائج دراسات أكثر حداثة توضح نسب النكس الحوضية المنخفضة بعد العلاج المشارك الشعاعي والكيماوي Chemoradiation [20]، مما يقترح دوراً ضئيلاً للاستئصال الروتيني المتمم للرحم. على كل حال، استئصال الرحم المتمم يمكن أن يلعب دوراً في حالات مختارة حيث يعيق تليف الرحم فيها والتباينات التشريحية المختلفة من تلقي الجرعة الشعاعية المعطاة من خلال المعالجة الكورية Brachytherapy أو حين يرتشح الورم في قاع الرحم Uterine Fundus. في هذه الحالات، استئصال الرحم خارج اللفافة Extrafascial (Type I) يجرى عادة، حيث يتم استئصال الرحم مع عنق الرحم والنسج القريبة مع كم صغير من المهبل العلوي في مستوى خارج اللفافة العنقية العانية Pupocervical Fascia. يجب تجنب استئصال الرحم الجذري بعد العلاج الشعاعي بجرعات عالية بسبب زيادة الخطورة للنواسير والاختلاطات المختلفة [33].

المعالجة الكيماوية Chemotherapy المتبوعة بالجراحة الجذرية Radical Surgery.

درس العديد من الباحثين استخدام العلاج الكيماوي قبل الجراحي Neoadjuvant المتبوع باستئصال الرحم الجذري لمعالجة المريضات مع أورام كبيرة من المرحلة IB, II في عنق الرحم. أشواط المعالجة الكيماوية قبل الجراحة تشمل عادة Cisplatin مع Bleomycin بالإضافة إلى عوامل كيماوية أخرى.

في دراسة باكرة لهذه النوعية من المقاربات، أفاد Sardi et al بتحسن معدلات البقيا دون نكس لأربع سنوات عند إضافة العلاج الكيماوي قبل الجراحي إلى استئصال الرحم الجذري مع العلاج الشعاعي بعد الجراحي في المريضات مع أورام في عنق الرحم > 4 سم. على كل حال، في دراسة معشاة لاحقة أفادت مجموعة الأورام النسائية GOG بعدم وجود أي فرق هام إحصائياً في نسب النكس (**RR=0.998**) أو نسب الوفاة (**RR=1.008**) بالنسبة للمريضات سواء تلقوا أم لم يتلقوا العلاج الكيماوي قبل استئصال الرحم الجذري. في هذه الدراسة، المريضات اللواتي خضعن لاستئصال الرحم عولجن بعد الجراحة بالعلاج الشعاعي إذا كان لديهن داء عالي الخطورة؛ النسبة من المريضات اللواتي احتجن إلى العلاج الشعاعي بعد الجراحة كانت متشابهة في كلا الذراعين (45% من المريضات اللواتي تلقين العلاج الكيماوي قبل الجراحي، 52% من المريضات اللواتي لم يتلقين العلاج الكيماوي قبل الجراحي). العديد من الدراسات قارنت بين العلاج الشعاعي لوحده مقابل العلاج الكيماوي قبل الجراحة متبوعاً باستئصال الرحم مع أو بدون العلاج الشعاعي قبل الجراحي وخرجت تلك الدراسات بنتائج متضاربة. على كل حال، هذه الدراسات أجريت قبل عام 1999، ولم تشمل العلاج الكيماوي المتزامن مع العلاج الشعاعي.

أخيراً، فإن التكلفة Cost والمراضة Morbidity الناتجة عن المعالجة الثلاثية يمكن أن تبرر فقط إذا أثبت أنها أفضل من المعالجة المعيارية الحالية بالعلاج الكيماوي الشعاعي المشارك، وتجري حالياً دراسة هذه المقاربات.

سرطان عنق الرحم من المرحلة IIB, III, IVA.

المعالجة الشعاعية هي المعالجة الموضعية الأولية Primary Local Treatment لمعظم المرضى مع سرطانة بعنق الرحم متقدمة موضعياً Locally Advanced [33]. يعتمد نجاح المعالجة الشعاعية على التوازن الدقيق بين المعالجة الشعاعية بالأشعة الخارجية External-Beam RT وبين المعالجة الكورية Brachytherapy، مع إيصال الجرعة إلى المستوى المثالي الذي يوازن بين الورم والنسج المحيطة والمدة الكلية للمعالجة. بالنسبة للمريضات المعالجات شعاعياً فقط للمرحلة IIB,III,IV، معدلات البقيا Survival لخمس سنوات: في الداء IIB (65 – 75%)، في الداء III (35 – 50%)، وفي المرحلة IV (15 – 20%) [12]. نتائج الدراسات السريرية الكبرى

أفادت في نهاية التسعينات من القرن الماضي (فيما عدا مضادات الاستطباب) بأن معظم المرضى مع أورام متقدمة موضعياً يجب أن يتلقوا العلاج الشعاعي الكيماوي المتزامن Concurrent Chemoradiation. مع المعالجة الكيماوية الشعاعية الملائمة، حتى المرضى مع داء كبير الحجم متقدم موضعياً لديهم فرصة هامة للشفاء [33].

العلاج الشعاعي بالأشعة الخارجية يستخدم لإيصال جرعة متجانسة Homogenous Dose إلى الورم البدئي في عنق الرحم وإلى المواضع المحتملة للانتشار الموضعي ويمكن أن يزيد من فعالية المعالجة الشعاعية الكورية التالية ضمن الأجواف Intracavitary من خلال تصغير حجم الورم وجعله ضمن مدى الانتشار الأعلى للجرعة الشعاعية من المعالجة الكورية. لتسهيل المعالجة الكورية، المريضات مع داء متقدم موضعياً يبدأن عادة مع شوط من المعالجة الشعاعية الخارجية بالتزامن مع المعالجة الكيماوية. المعالجة الكورية اللاحقة تستثمر قانون التباعد المربع العكسي Inverse Square Law لإيصال جرعة شعاعية عالية إلى عنق الرحم ومجاوراته بينما تخفف الجرعة إلى النسج السليمة المجاورة [33].

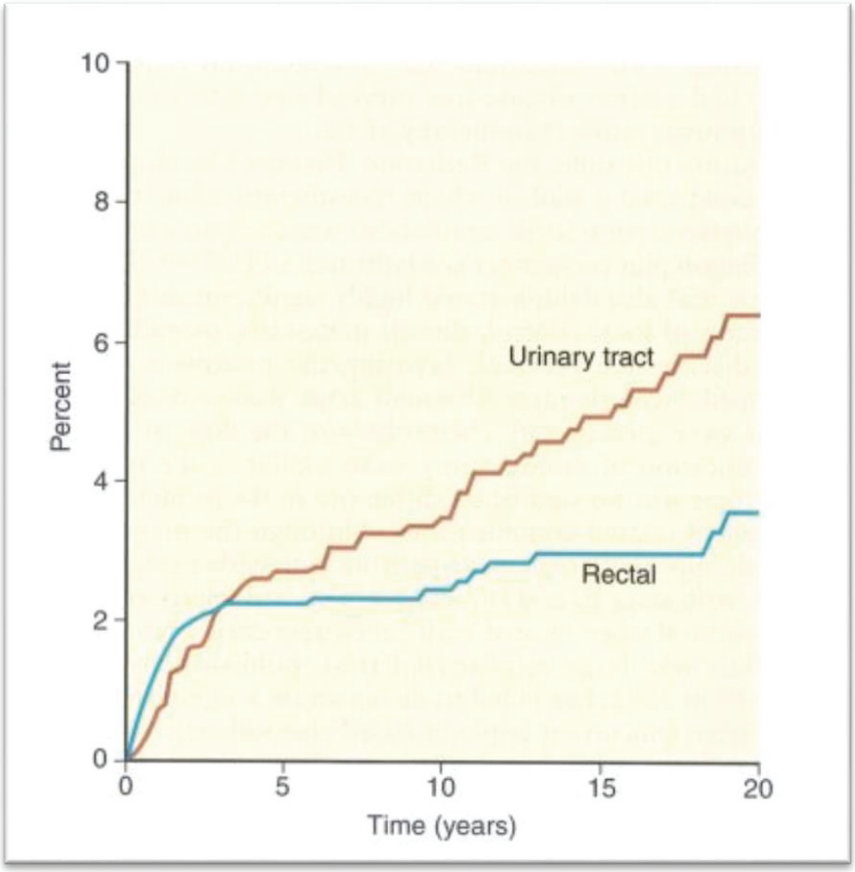
على الرغم من أن المعالجة ضمن الأجواف يمكن أن تؤجل حتى يسبب تشعيع الحوض تراجعاً بدئياً للورم، فلا يجب التشجيع على وجود فترة زمنية بين العلاج الشعاعي الخارجي والمعالجة الكورية، ويجب اتخاذ كافة الجهود لإنهاء كامل المعالجة الشعاعية في فترة تقل عن 8 أسابيع، وذلك لأن العديد من الدراسات اقترحت أن تأخير العلاج لأكثر من 8 أسابيع يرتبط بنقص في ضبط الداء الحوضي Pelvic Disease Control ومعدلات البقيا [33].

المعالجة الكيميائية المتزامنة Concurrent Chemotherapy.

جرت في أواخر التسعينيات سلسلة من الدراسات المعشاة التي قدمت دليلاً قاطعاً على أن إضافة المعالجات الكيميائية المتزامنة الحاوية على Cisplatin إلى المعالجة الشعاعية تخفض خطر النكس بنسبة تتجاوز ال 50% [Table (3)] [20].

بعض التجارب المبكرة في هذا المجال كانت قد درست فكرة إضافة Hydroxyurea إلى المعالجة الشعاعية، وعلى الرغم من التساؤلات الكثيرة التي أحاطت بقيمة هذه التجارب إلا ان نتائجها المشجعة قادت في النهاية إلى استخدام بروتوكولات علاجية حاوية على Hydroxyurea كشاهد Control في دراسات لاحقة أجريتا من قبل مجموعة الأورام النسائية GOG. في هذه الدراسات تم تعشية مريضات سرطان عنق الرحم من المراحل IIB – IVA للمعالجة الكيميائية بأشواط حاوية إما Hydroxyurea أو Cisplatin أثناء التشعيع بالأشعة الخارجية External-Beam RT. جميع الأنظمة العلاجية الثلاثة الحاوية على Cisplatin سجلت معدلات بقيا Survival وضبط موضعي Local Control للمرض تفوق الأنظمة الحاوية على Hydroxyurea (ذراع الشاهد).

وفي دراسة ثالثة تم اختيار الأورام الأكبر من المرحلة IB الأكبر من 4 سم وتم تعشيتهم لتلقي إما المعالجة الشعاعية لوحدها، أو بإضافة Cisplatin أسبوعياً للأشعة وذلك قبل استئصال الرحم خارج اللفافة Extrafascial Hysterectomy. والنتيجة هي أن الاستجابة النسيجية الكاملة Complete Histologic Response وكذلك الشفاء التام كان أكثر تواتراً في المريضات اللواتي عولجن بالـ Cisplatin في وقت التحليل البدئي Preliminary Analysis. الدراسة الرابعة في هذا المجال أجريت برعاية من المجموعة الجنوب غربية لعلم الأورام Southwest Oncology Group (SWOG) ومجموعة الأورام النسائية GOG. شملت هذه الدراسة مريضات عولجن جراحياً ولديهن نقائل للعقد اللمفاوية الحوضية، أو حواف جراحية مصابة، أو ارتشاح بالنسج حول الرحم Parametrial Involvement. سجلت هذه الدراسة معدلات بقيا بدون نكس أفضل لدى المريضات اللواتي عولجن بالعلاج المتزامن Concurrent والمتمم Adjuvant بـ Cisplatin + 5-FU مع العلاج الشعاعي تفوق تلك المسجلة لدى اللواتي تلقين فقط العلاج الشعاعي بعد الجراحة [33].



[Figure (8)]: نسب الاختلاطات الكبرى في المستقيم و السبيل البولي عند 1784 مريضة مع أورام في عنق الرحم معالجة شعاعياً من المرحلة IB. نسب الاختلاطات حسبت بشكل إكتواري، و المريضات اللواتي توفين قبل حدوث اختلاطات كبرى تم حجبهن Censored عند وقت الوفاة.

ترافقت تلك الفترة مع دراسة أخرى أجرتها المجموعة الورمية للمعالجة الشعاعية Radiotherapy Oncology Group (RTOG)، قارنت بدورها بين المعالجة الشعاعية وحدها (بما في ذلك تشعيع العقد اللمفاوية حول الأبهر وقائياً Prophylactic Para-Aortic Irradiation) و بين المعالجة الشعاعية المتزامنة مع Cisplatin + 5-FU [20]، و أوضحت هذه الدراسات اختلافاً ملحوظاً في معدلات الضبط الموضعي Local Control و النقائل البعيدة Distant Metastasis، و كذلك في معدلات البقيا الكلية Overall Survival و البقيا بدون نكس Disease-Free Survival، لصالح المعالجة الكيميائية المتزامنة Concurrent Chemotherapy. وعلى الرغم من أن التأثيرات السمية الحادة للمعالجة الكيميائية كانت أكبر، إلا أن جرعة ومدة المعالجة الشعاعية وكذلك الاختلاطات المتأخرة Late Complication المتعلقة بالمعالجة لم تختلف بين ذراعي الدراسة. يبدو أن الفائدة كانت أكبر لدى مريضات المراحل المبكرة، ولكن رغم ذلك فإن المعالجة الكيميائية المتزامنة قد حسنت أيضاً من البقيا بدون نكس لدى مريضات المرحلتين III, IVA [20].

فقط دراسة واحدة معشاة كبيرة نشرها Pearcey et al عام 2002 فشلت في إثبات فائدة المعالجة الكيميائية المتزامنة الحاوية على Cisplatin في مريضات سرطان عنق الرحم. ويعزو الباحثون هذا الاختلاف في النتائج عن نتائج الدراسات الأبكر إلى اختلاف التقنيات باختلاف الدراسات، لا سيما أن هامش التحسن كان متقاربا بين هذه الدراسة وبين الدراسات الأبكر. بالإضافة لذلك فإن هذه الدراسة كانت الأصغر من بين الدراسات السابقة مما يؤدي إلى هوامش الثقة الكبيرة Confidence Intervals نسبياً فيها، مما يؤدي إلى نقص الفروق بين ذراعي المعالجة.

لقد طرحت هذه الدراسات مسائل ستكون دون شك موضوعاً لدراسات مستقبلية أوسع. هناك أربعة بروتوكولات علاجية تحتوي على Cisplatin، قورن فقط اثنان منها بشكل مباشر. إلا أنه من غير الواضح أي منها يمتلك الأفضلية، كما أنه من غير الواضح أيضاً فيما إذا كان وجود 5-FU في العديد من الدراسات ذو أهمية في التأثير على النتائج أم لا. على الرغم من أن إحدى الدراسات الباكرة كانت قد اقترحت أن التسريب الوريدي البطيء Protracted Venous Infusion لـ 5-FU مع الأشعة قد يكون ذو فائدة، إلا أن الدراسات المتلاحقة للـ GOG أوضحت أن 5-FU لا يقدم أي فائدة مضافة للمعالجة الأسبوعية بالـ Cisplatin مع الأشعة [21]. إن الدراسات الأمريكية شددت على استخدام الأنظمة العلاجية الحاوية على Cisplatin، ولكن الدراسات من جنوب شرق آسية قالت بفائدة الأنظمة العلاجية الحاوية على Epirubicin أو Mitomycin + 5-FU إلى جانب المعالجة الشعاعية. وتقترح النتائج التمهيدية Preliminary لإحدى دراسات Phase III التي أجريت مؤخراً حول هذا المجال أن الأنظمة العلاجية المكونة من الأشعة مع Cisplatin وGemcitabine المتزامن Concurrent والمتمم Adjuvant قد تكون أفضل من المعالجة

الكيميائية الشعاعية بالـ Cisplatin أسبوعياً، مع الانتباه إلى السمية المرافقة لاستخدام مثل هذه الأنظمة والتي باتت محل اهتمام [22]. من الأدوية الأخرى التي درست تأثيراتها كمحسس شعاعي Radiosensitizer على الداء المتقدم: Paclitaxel، Carboplatin والعديد من معدلات الاستجابة الحيوية.

باختصار، قدمت الدراسات المعشاة دليلاً قوياً على أن إضافة المعالجة الكيميائية المتزامنة إلى التشعيع الحوضي هو أمر مفيد بشكل خاص لدى مريضات سرطان عنق الرحم المتقدم موضعياً. ولقد أثبت تحليل الدراسات المعشاة فائدة المعالجة الكيميائية المتزامنة وشرح الميزات التي تمتلكها الأنظمة العلاجية المختلفة، سواء الحاوية على Cisplatin أو الخالية منه [23]. عموماً فإن معظم الدراسات قد استبعدت بشكل واضح المريضات اللواتي لديهن دليل على وجود نقائل للعقد جانب الأبهر، أو حالة عامة سيئة، او تأذي بالوظيفة الكلوية. سيكون الأطباء مستقبلاً أمام تحدي كبير لتحديد إمكانية تعميم هذه النتائج على مريضات يختلفن عن اللواتي أجريت عليهن تلك الدراسات المستقبلية، إما لمشاكل طبية أو اجتماعية. هناك دراسة كندية أجريت على جمهرة ضخمة Population-Based، بينت وجود تحسن ملحوظ في البقيا لمريضات سرطان عنق الرحم بعد تبني المعالجة الشعاعية الكيميائية كمعالجة أساسية في كندا سنة 1999، الأمر الذي يؤكد إمكانية تعميم الفائدة وجعلها أكثر من مجرد دراسات إحصائية [24].

المعالجة الكيميائية السابقة للمعالجة الشعاعية Neoadjuvant Chemotherapy with Radiotherapy.

إن النتائج الأولية لدراسة استجابة سرطان عنق الرحم للمعالجة الكيماوية متعددة العوامل Multiple-Agent؛ والاستخدام لأنظمة علاجية حاوية على Cisplatin أظهر معدلات استجابة مشجعة، إلا أن هذه النتائج لم تترجم إلى أفضلية حقيقية عند استخدام المعالجة الكيميائية قبل المعالجة الشعاعية. هناك سبع دراسات Phase III تم إجراؤها لدراسة هذه المقاربة العلاجية، خمسة منها لم تثبت وجود أي فائدة من استخدام المعالجة الكيميائية قبل التشعيع، أما الدراستين الباقيتين فقد توصلتا إلى معدلات بقيا أفضل لدى استخدام المعالجة الشعاعية لوحدها. إن استخدام شوط من المعالجة الكيميائية ثم إتباعه بمعالجة كيميائية شعاعية لاحقة هو أمر لم يتم اختباره على نطاق واسع ضمن تجارب معشاة ضخمة حتى الآن. لذلك فإن مثل هذه المقاربة يجب تجنبها خارج نطاق البحث العلمي، لما قد ينتج عنها من سوء تحمل المرضى تجاه المعالجة الشعاعية الكيميائية اللاحقة [33].

المشاكل الخاصة بالعلاج Special Treatment Problems.

معالجة سرطانة عنق الرحم الناكسة موضعياً Treatment of Locally Recurrent Carcinoma of the Cervix.

يجب تقييم المريضات من أجل احتمال وجود نكس في الحالات الآتية:

- تطور كتلة جديدة New Mass.
- في المريضات المشععات Irradiated: بقاء عنق الرحم متضخماً Bulky أو عقيدياً Nodular لمدة ثلاثة أشهر أو أكثر بعد المعالجة الشعاعية، موجودات خلوية عنقية شاذة Abnormal Cervical Cytology بعد ثلاثة أشهر أو أكثر من المعالجة الشعاعية.
- ظهور أعراض وذمة Edema في الساقين، ألم، أو نزف بعد المعالجة البدئية.

يجب أن يتم إثبات التشخيص بالخزعة النسيجية. يجب تقييم امتداد المرض من خلال إجراء دراسة شعاعية، تنظير للمثانة Cystoscopy، تنظير للمستقيم Proctoscopy، ودراسات كيميائية مصلية مناسبة قبل البدء بالمعالجة.

بعد الجراحة الجذرية After Radical Surgery.

المعالجة المختارة للمريضات اللواتي لديهن نكس حوضي معزول بعد استئصال الرحم الجذري فقط هي المعالجة الشعاعية الهجومية. وإن المعالجة باستخدام حزمة شعاعية خارجية (مع أو بدون معالجة كورية) تكون متشابهة مع تلك المستخدمة لدى المريضات اللواتي لديهن كارسينوما مهبلية بدئية. يعالج النكس في جدار الحوض عادة بالمعالجة الشعاعية الخارجية فقط، رغم أن إشراك الجراحة مع المعالجة الشعاعية داخل العمل الجراحي قد يساهم في السيطرة الموضعية لدى بعض المريضات. إن النكس المهبلي هو عادة ذو إنذار أفضل من النكس في جدار الحوض. وتشير دراسة Ijaz et al أن معدل البقيا لخمس سنوات بعد المعالجة الشعاعية الجذرية يبلغ 69% لـ 16 مريضة كان لديهن نكس مهبلي معزول لا يشمل جدار الحوض، مقابل 18% في حالات النكس في جدار الحوض أو العقد اللمفاوية الحوضية. ويذكر بعض الباحثين أن نسب نجاح المعالجة الإنقاذية متدنية لمريضات السرطانة الغدية الناكسة موضعياً. ونشر Thomas et al نتائج مشجعة لدراسات أجريت على مجموعة من المريضات بسرطانة في عنق الرحم عولجت معالجة شعاعية كيميائية مشتركة، إلا أن معرفة مدى أفضلية هذه المقاربة على المعالجة الشعاعية لوحدها هي أمر بحاجة لدراسات أعمق [33].

بعد التشعيع العلاجي After Definitive Irradiation.

يمكن لبعض حالات النكس المركزي المعزول Isolated Central Recurrence بعد العلاج الشعاعي أن تشفى بالمعالجة الجراحية. المعالجة الجراحية الإنقاذية Salvage Surgery عادة ما تتطلب تفريغاً للحوض Pelvic Exenteration (غالباً تفريغاً أمامياً) لأن من الصعب تقييم امتداد الداء، واختلاطات جراحة الحوض تكون عالية وبخاصة الاختلاطات في السبيل البولي Urinary Tract Complication بعد المعالجة الشعاعية عالية الجرعة. الإجراءات الجراحية الأقل اتساعاً (مثل استئصال الرحم الجذري Radical Hysterectomy) يحتفظ عادة بها للأورام الصغيرة المقتصرة على عنق الرحم والآفات التي لا تصل للمستقيم [33].

في جميع الحالات، التحضير لتفريغ الحوض التام ستطلب تقييماً شعاعياً وسريرياً مفصلاً، كما يتطلب النقاش مع المريضة وعائلتها حول امتداد الجراحة Extent of Surgery والتوقعات بعد الجراحية. الإصابة الورمية لجدار الحوض الجانبي Pelvic Sidewall Infiltration هي مضاد استطباب لتفريغ الحوض، لكن قد يكون من الصعب تقييم ذلك في حالة وجود تليف شعاعي Radiation Fibrosis واسع. على الرغم من أن العمر المتقدم قد يكون مضاد استطباب لتفريغ الحوض، فإنه مع الاختيار الجيد للمريضات يمكن الحصول على نتائج جيدة من تفريغ الحوض حتى في المريضات > 65 سنة [33].

يبدأ العمل الجراحي باستقصاء عياني للبطن بحثاً عن وجود انتشار ضمن الصفاق Intraperitoneal، إصابة العقد اللمفاوية الحوضية، أو إصابة جدار الحوض الجانبي. على الرغم من التقييم الجيد قبل الجراحي، فإن حوالي 30% من الجراحات يتم إيقافها بعد فتح البطن [25]. يتم إجراء الخزعات المجمدة Frozen Section للمناطق المشبوهة، إذا كانت الموجودات سلبية، يباشر الجراح بإزالة المثانة، المستقيم، المهبل، الرحم، المبيضين، أنبوبي فالوب وجميع الأعضاء الداعمة في الحوض الحقيقي. يتم تصنيع كل مما يلي: مجرى بولي Urinary Conduit، شرج مضاد للطبيعة Colostomy من السين أو الكولون المعترض، ومهبل جديد Neovagina [33].

النقاهة Recuperation بعد الجراحة قد تستغرق 3 أشهر. معدل الوفيات الجراحية Surgical Mortality أقل من 10%، وأكثر الاختلاطات بعد الجراحية والوفيات تنجم عن الإنتان الدموي Sepsis، الصمات الرئوية Pulmonary Thromboembolism، والاختلاطات المعوية كانسداد الأمعاء الدقيقة وتشكل النواسير. يمكن أن يتم إنقاص معدل الاختلاطات المعدية المعوية من خلال استخدام قطع غير مشعة من الأمعاء، ومن خلال إغلاق أذيات أرضية الحوض باستخدام الثرب Omentum أو الكولون السيني المستقيمي Rectosigmoid، أو شرائح جلدية عضلية Myocutaneous Flap. التقدم في إجراء المفاغرات الكولونية المستقيمية Colorectal

Anastomosis، والتقنيات في تصنيع المجمعات البولية المستمسكة Continent Urinary Reservoir قد حسن من نوعية الحياة لبعض المريضات المختارات [25].

درس بعض الباحثين نوعية الحياة Quality of Life للمريضات بعد المعالجة الجراحية الإنقاذية في سرطان عنق الرحم الناكس [25]. في السنوات الأولى بعد تفريغ الحوض، تتأثر نوعية حياة المريضات بالقلق حول ترقي الورم Tumor Progression. معظم الباحثين يفيدون بأن المشاكل الأشيع عند المريضات تتعلق بتقبلهن Adjustment للفتحة البولية المضادة للطبيعة Urostomy أو الشرج المضاد للطبيعة. المريضات اللواتي أجري لهن تصنيع للمهبل Vaginal Reconstruction شكون من مشاكل جنسية أقل ونوعية أفضل للحياة مقارنة مع المريضات بدون تصنيع المهبل. على كل حال، يمكن لجفاف Dryness المهبل والضائعات المهبلية Vaginal Discharge أن يعيقا العملية الجنسية. في دراسة راجعة لـ 75 عملية تفريغ للحوض Pelvic Exenteration، وجد Berek et al [25] أن المقاربة التي أعطت النتائج الأفضل شملت تصنيع مهبل جديد Neovagina باستخدام شريحة جلدية عضلية موعاة Pedicled Myocutaneous Flap من العضلة المستقيمة البطنية المعترضة Transverse Rectus Abdominis، مجرى بولي مستمسك Continent Urinary Conduit باستخدام جيب قابل للتقلص Clonic Pouch (Miami Pouch)، وإعادة مفاغرة الكولون البدئي Primary Colon Reanastomosis أو تصنيع جيب مستقيمي Rectal J-Pouch. جميع ما سبق يشير إلى أهمية النقاش مع المرضى بعد إجراء جراحة تفريغ الحوض.

البقيا لخمس سنوات للمريضات اللواتي أجرين تفريغاً أمامياً للحوض هي 33 – 60%، وفي حالة التفريغ الكامل للحوض 20 – 46% [25].

بالنسبة للمريضات مع داء ناكس غير قابل للاستئصال بعد المعالجة الشعاعية، فإن الخيارات العلاجية محدودة. العديد من المجموعات تدرس حالياً دور التشعيع داخل العمل الجراحي Intraoperative Irradiation في علاج بعض المريضات المختارات مع داء ناكس يشمل جدار الحوض. على كل حال، معظم المريضات مع نكس حوضي غير قابل للاستئصال بعد المعالجة الشعاعية يعالجن باستخدام المعالجة الكيماوية فقط؛ ونسب الاستجابة Response Rate والإنذار Prognosis سيئة بشكل عام.

المعالجة عقب استئصال الرحم البسيط Simple Hysterectomy الذى كشف عن سرطانة غازية غير متوقعة Unsuspected Invasive Cancer.

يجب أن يتم الاستقصاء الدقيق لكل مريضة تنوي الخضوع لاستئصال جراحي مخطط له للرحم، من أجل استبعاد السرطانة الغازية في عنق الرحم. وفي حال اكتشاف سرطانة غازية في الرحم

المستأصلة يجب أن تتم دراسة المريضة من أجل إجراءات علاجية إضافية. المريضات اللواتي لديهن غزو ورمي < 3 مم دون LVSI لا يحتجن عادة لأي معالجة إضافية عقب الاستئصال الجراحي البسيط، بالمقابل فإن المريضات اللواتي لديهن غزو أكبر يجب أن يخضعن للمعالجة التي تستهدف العقد والأنسجة المحيطة بعنق الرحم Paracolpal Tissues.

إن المريضات اللواتي لديهن حواف جراحية سلبية Negative Surgical Margins يعالجن عادة بجرعة شعاعية 45 – 50 Gy، ويفضل معظم المعالجون بعد ذلك المتابعة بالمعالجة الشعاعية الكورية داخل المهبل Vaginal Intracavitary Brachytherapy، مما يضمن وصول جرعة شعاعية إضافية إلى سطح المهبل تعادل 30 – 50 Gy. قد تستفيد المريضات اللواتي لديهن حواف إيجابية على التشعيع الخارجي External-Beam RT بجرعات أعلى، مع تصغير الحقل بشكل يتناسب مع المنطقة عالية الخطورة (النسيج المحيط بالرحم Parametria وجدار المثانة الخلفي). في دراسة شملت 123 مريضة كشف لديهن سرطانة غازية غير متوقعة في عنق الرحم عقب استئصال الرحم، ذكر Roman et al أن معدل البقيا لخمس سنوات كما يلي: 79% للمريضات اللواتي لديهن حواف جراحية سلبية Negative Margins (Ro)، و59% اللواتي لديهن حواف إيجابية مجهرياً Microscopic Positive Margins (R1)، و41% للواتي لديهن بقايا ورمية كبيرة Gross Residual Tumor (R2) عقب الجراحة (***P* = 0.0001**). تقترح نتائج الدراسات على مريضات سرطانة عنق الرحم عالي الخطورة بعد الجراحة الجذرية أن المشاركة بين المعالجة الشعاعية والكيميائية Concurrent Chemoradiation يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار لدى السيدات اللواتي لديهن حواف إيجابية الخلايا الورمية، أو اللواتي لديهن آفات متبقية بعد الجراحة.

السرطانة التي تنشأ على الجذمور المتبقي من عنق الرحم Carcinoma of the Cervical Stump.

إن استئصال الرحم مع القسم العلوي فقط من عنق الرحم Supracervical Hysterectomy هو أحد المعالجات التي كانت شائعة في علاج الإصابات الحميدة للرحم. وعلى الرغم من أن هذا الاجراء كان قد تراجع بعد خمسينيات القرن الماضي إلا أنه عاد ليستخدم مؤخراً. وتتشابه السرطانة التي تحدث على الجزء المتبقي من العنق بعد الجراحة مع السرطانة البدئية على عنق رحم سليم من حيث التاريخ المرضي للإصابة Natural History، التصنيف المرحلي Staging، والإجراءات التشخيصية Work-up.

المريضات مع داء من المرحلة IA1 يمكن أن يعالجن من خلال استئصال عنق الرحم البسيط Simple Trachelectomy، والمريضات المختارات مع أورام كبيرة من المرحلة IA2 أو أورام صغيرة من المرحلة IB يمكن أن يعالجن باستئصال عنق الرحم الجذري Radical

Trachelectomy واستئصال العقد اللمفاوية الحوضية. معظم المريضات في هذه الحالات يعالجن شعاعياً بالمشاركة بين الأشعة الخارجية والداخلية معاً. إن التوضع الهندسي Geometry وقصر القناة الرحمية Uterine Canal في هذا النوع من المريضات يعقد من خطة المعالجة. يمكن أن يلعب MRI دوراً هاماً في التخطيط للمعالجة في هذه الحالة. غالباً ما يكون طول قناة عنق الرحم الداخلية Endocervical Canal حوالي 2 سم أو أكثر، مما يتيح إمكانية المعالجة بمنبع أشعة داخلي بعد كورس من التشعيع الخارجي. ويمكن إيصال جرعات شعاعية كافية للورم خلالياً Interstitial أو عبر المهبل Transvaginal في الحالات التي لا يتلاءم فيها شكل عنق الرحم مع أي منبع شعاعي داخلي. عادة ما تكون البيوض المهبلية Vaginal Ovoid لوحدها غير كافية لإيصال جرعات شعاعية مناسبة إلى عنق الرحم، وفي الحالات التي يستحيل فيها استخدام منبع شعاعي داخلي يمكن اللجوء إلى التشعيع بالحزمة الخارجية مع إنقاص الحقل المستخدم. على كل حال، المعالجة الكورية يجب أن تستخدم ما أمكن ذلك. في دراسة أخرى، نشر Barillot et al معدلات للبقيا تعادل 81.5% لدى المريضات اللواتي عولجن معالجة شعاعية مشتركة داخلية وخارجية مقابل 38.5% في المعالجة الشعاعية الخارجية لوحدها. في حال استخدام معالجة شعاعية بمنبع داخلي فإن معدلات البقيا في الكارسينوما على القطعة المتبقية بعد الجراحة تتساوى مع مثيلاتها في الكارسينوما على عنق رحم كامل.

سرطانة عنق الرحم خلال الحمل Carcinoma of the Cervix during Pregnancy.

تتراوح نسبة حدوث سرطانة عنق الرحم الغازية خلال الحمل بين 0.02 – 0.9% [26]، ونسبة حدوث حمل عند مريضة مع سرطانة غازية في عنق الرحم تتراوح بين 0.5 – 5%. ووفقا لدراسة Hacker et al [26] فإن معدل حدوث سرطانة عنق الرحم في الموضع Cervical Carcinoma *in situ* أثناء الحمل 0.013%. ويجب أخذ خزعة من أي آفة مشتبهة في عنق الرحم خلال الحمل. إذا كانت اللطاخة إيجابية للخلايا الخبيثة ويمكن أن تشخص سرطانة عنق الرحم من خلال تنظير عنق الرحم Colposcopy والخزعة، فإن الخزعة المخروطية Conization قد تكون ضرورية. لكون الخزعة المخروطية ذات مضاعفات على كل من الحامل وجنينها، يجب أن تجرى فقط في الثلث الثاني Second Trimester من الحمل وفقط في المريضات مع موجودات غير كافية في تنظير المهبل ويملكن دليلاً خلوياً قوياً على وجود سرطانة في عنق الرحم. الخزعة المخروطية في الثلث الأول من الحمل تؤدي إلى الإجهاض Abortion في 33% من الحالات [26]. يمكن للخزعة المخروطية المحافظة Conservative المجراة بتوجيه التنظير المهبلي أن تخفف من هذه الخطورة.

يبدو أنه من الآمن تأخير معالجة المريضات بسرطانة عنقية في الموضع أو المرحلة IA حتى نضج الجنين. المريضات مع غزو < 5 مم يمكن أن يتابعن حتى تمام الحمل. يجب أن يتم توليد الجنين

بعملية قيصرية Cesarean Section، متبوعة مباشرة باستئصال الرحم الجذري المعدل Modified Radical Mastectomy أو استئصال عنق الرحم الجذري Radical Trachelectomy مع استئصال العقد اللمفاوية الحوضية.

تعتمد معالجة المريضات مع أورام متقدمة أكثر على عمر الحمل Gestation ورغبة المريضة. باستخدام وسائل العناية الحديثة للولدان يمكن للرضع أن يسجلوا معدلات بقيا عالية بعمر حملي يتجاوز 28 أسبوع. يمكن أن يحدد النضج الرئوي Pulmonary Maturity للجنين من خلال بزل السائل الأمنيوسي Amniocentesis، وعندها يمكن توليد الجنين وإعطاء المعالجة المناسبة للأم. من الحكمة تجنب التأخير في العلاج أكثر من 4 أسابيع طالما كان ذلك ممكناً، على الرغم من تضارب التوصيات العالمية. لمعظم المريضات مع أورام من المرحلة IB1، المقاربة المنصوح بها هي الولادة القيصرية الكلاسيكية متبوعة باستئصال الرحم الجذري مع تجريف العقد اللمفاوية الحوضية. يجب مناقشة المخاطر والخيارات لأي معالجة مع الوالدين قبل البدء بها [33].

المريضات مع أورام من المرحلة II – IV وبعض مريضات الأورام IB2 سوف يحتجن غلى العلاج الشعاعي. إذا كان الجنين قابلاً للحياة Viable وقت التشخيص، يتم التوليد قيصرياً وتبدأ المعالجة الشعاعية مباشرة بعد العمل الجراحي. إذا كان الحمل في الثلث الأول، يمكن البدء بالعلاج بالأشعة الخارجية External-Beam RT مع توقع أن الإجهاض العفوي Spontaneous يسوف يحدث قبل تلقي 40 Gy. في الثلث الثاني من الحمل، يمكن تأجيل المعالجة حتى تحسن فرص نجاة الجنين. إذا كانت رغبة المريضة تأجيل العلاج، فيجب التأكد بشكل دقيق من النضج الرئوي للجنين قبل التوليد [33].

مقارنة مع مريضات سرطان عنق الرحم الأخريات، فإن معظم المريضات يملكن معدل أفضل من البقيا الكلية لوجود قسم أكبر منهن مع أورام من المرحلة I. على الرغم من أن الدراسات تختلف في استنتاجاتها حول كون الحمل يملك تأثيراً مستقلاً على الإنذار في مريضات سرطان عنق الرحم، فإن هناك دراسات أخرى تظهر معدلاً متشابهاً للبقيا بين المريضات الحوامل وغير الحوامل [33].

المريضات المشخصات بسرطانة غازية في عنق الرحم مباشرة بعد ولادة مهبلية وأجري لهن خزع وقائي للفرج Episiotomy، يبدو أنهن يحملن خطورة عالية للنكس في مكان خزع الفرج. هناك 13 حالة على الأقل في الأدب الطبي أظهرت هذا النمط غير الاعتيادي من النكس.

ملخص الدراسة العملية Abstract

عنوان الدراسة Title.

تقييم فعالية التوبوتيكان مشاركة مع السيسبلاتين في معالجة الحالات المتقدمة والناكسة من سرطان عنق الرحم.

المقدمة Introduction والهدف Purpose.

بناء على الفعالية المذكورة للشوط العلاجي (Cisplatin/Topotecan) **CT** في سرطان عنق الرحم المتقدم مقارنة مع Cisplatin كعلاج وحيد بناء على دراسات عالمية سابقة (GOG – 179) [28]، فتم إجراء دراسة مستقبلية Phase II لتقييم فعالية الشوط CT عند مريضات سرطان عنق الرحم المتقدم موضعياً والناكس في مشفى البيروني الجامعي، ودراسة التأثيرات الجانبية.

المرضى Patients والطرائق Methods.

المريضات المقبولات في الدراسة (N = 50) تلقين إما Cisplatin 50 mg/m² في اليوم 1 مع Topotecan 0.75 mg/m² في الأيام 1 – 3 كل 3 أسابيع (شوط الأسابيع الثلاثة) أو Topotecan 2.5 mg/m² في الأيام 1,8,15 مترافقاً مع Cisplatin 50 mg/m² في اليوم الأول، تكرر كل ٤ أسابيع (الشوط الأسبوعي)؛ النقطة النهائية البدئية Primary End Point هي البقيا بدون نكس PFS، معدل الاستجابة Response Rate، البقيا الكلية OS، والتأثيرات الجانبية كانت نقاط نهائية ثانوية Secondary End Point.

النتائج Results.

البقيا بدون نكس كانت 18.5 أسبوع (0 – 115)، البقيا الكلية 29.86 أسبوع (0 – 115)، معدل الاستجابة (التامة CR والجزئية PR) كانت 22%. التأثيرات الجانبية الأشيع كانت التأثيرات الدموية.

الاستنتاج Conclusion.

الشوط CT فعال في تحسين نسبة الاستجابة RR وإطالة البقيا بدون نكس PFS والبقيا الكلية OS مقارنة مع Cisplatin كمعالجة وحيدة كما يتبين بالمقارنة مع نتائج دراسات عالمية سابقة [28].

مقدمة Introduction.

المعالجة الوحيدة بالـ Cisplatin كانت المعالجة الكيماوية الجهازية المعيارية Standard الوحيدة لمعالجة سرطان عنق الرحم شائك الخلايا المتقدم موضعياً Locally Advanced، الناكس Recurrent، أو الانتقالي Metastatic منذ الدراسة Phase II التي أجريت من قبل مجموعة الأورام النسائية واستخدم فيها Cisplatin 50mg/m² وحققن نسبة استجابة موضوعية Objective Response Rate بلغت 44% في 25 مريضة غير معالجات سابقاً. دراسة لاحقة Phase III (دراسة GOG – 43) قارنت بين Cisplatin 50mg/m² مقابل 100 mg/m² مقابل 20mg/m²/d لمدة 5 أيام، ويكرر كل من هذه الأشواط بفاصل 3 أسابيع، نسب الاستجابة الموضوعية الموثقة في 497 مريضة كانت 20.7%، 31.4%، و25% على الترتيب، مع متوسط البقيا بدون نكس PFS كانت 3.7 شهر، 4.6 شهر، و3.9 شهر على الترتيب. متوسطات البقيا الكلية OS كانت 7.1 شهر، 7.0 شهر، و6.1 شهر على الترتيب، ولم تكن ذات فرق هام إحصائياً بين هذه الأشواط. توصلت الدراسة إلى أن الشوط 50 mg/m² كل 3 أسابيع هو الشوط القياسي Standard الذي يجب مقارنة جميع الأشواط العلاجية المكتشفة لاحقاً به نتيجة لمعدل السمية المنخفض مقارنة مع الأشواط عالية الجرعة، ولنتائجه الجيدة في تحسين كل من البقيا الكلية OS والبقيا بدون نكس PFS.[28]

التعرف على عوامل جديدة فعالة بما في ذلك Mitolactol، Ifosfamide، Paclitaxel، وTopotecan قاد إلى تجربة هذه العوامل مشاركة مع Cisplatin، وإلى سلسلة من الدراسات Phase III التي تقارن أشواطاً مركبة مؤلفة من دواءين أو ثلاث مقارنة مع الـ Cisplatin القياسي. دراسة GOG – 110 قارنت Cisplatin مع Mitolactol مقابل Cisplatin مع Ifosfamide مقابل Cisplatin كمعالجة وحيدة CPT، وأظهرت تحسناً ملحوظاً في معدلات الاستجابة والبقيا بدون نكس PFS عند مشاركة Ifosfamide مع Cisplatin مقارنة مع Cisplatin كعنصر وحيد بدون أي تحسن في البقيا الكلية. طورت GOG دراسة Phase III هي GOG – 149، والتي تقارن مشاركة Ifosfamide مع Cisplatin مقارنة بـ Bleomycin/Ifosfamide/Cisplatin والذي ذكر وجود نسب استجابة موضوعية عالية في دراسات Phase II سابقة. هذه الدراسة Phase III ضمت 287 مريضة قابلة للتقييم وأظهرت تطابق في نسب الاستجابة، البقيا بدون نكس، والبقيا الكلية بين ذراعي الدراسة. التحسن في البقيا بدون نكس بمقدار 1.4 شهر عند مشاركة Ifosfamide مع Cisplatin مقارنة مع Cisplatin لوحده لا يبرر السمية المضافة بالـ Ifosfamide، ويبقى Cisplatin هو المعالجة الكيماوية المعيارية في سرطان عنق الرحم المتقدم. تمت مقارنة العلاج بالـ Paclitaxel مشاركة مع Cisplatin مقارنة بالعلاج بالـ Cisplatin كعامل وحيد في دراسة GOG – 169 [29]. هذه

الدراسة بحثت أيضاً نوعية الحياة QOL ومجدداً أظهرت تحسناً في معدلات الاستجابة والبقيا بدون نكس PFS دون أي تحسن في البقيا الكلية OS عند مشاركة Paclitaxel مع Cisplatin مقارنة بالـ Cisplatin كعامل وحيد.

هناك سلسلة من الدراسات Phase II حول معدلات استجابة عالية وبقيا مطولة باستخدام MVAC تقترح حاجة هذا الشوط إلى المزيد من التقييم في دراسة Phase III. هناك دراسة مشابهة Phase II عن الفعالية ومستوى مقبول من السمية عند مشاركة Topotecan مع Cisplatin مما قاد إلى تطوير دراسة GOG – 179، وهي دراسة معشاة Phase III تقارن **MVAC** مقابل مشاركة Topotecan مع Cisplatin (**CT**) مقابل Cisplatin كعامل وحيد (**CPT**).

تم إغلاق ذراع MVAC ولم يتم إدخاله ضمن التحليل الإحصائي. تم وضع باقي المريضات على الذراعين المتبقيين: CT أو CPT. السميات الدموية من الدرجة 3, 4 كانت أشيع في ذراع CT. المرضى في ذراع CT كان لديهم نتائج أفضل من الناحية الإحصائية Statistically Superior Outcomes مقارنة بالمرضى الذين تلقوا CPT، مع متوسط للبقيا الكلية OS 9.4 شهر مقابل 6.5 شهر (***P* = 0.017**)، متوسط البقيا بدون نكس PFS كانت 4.6 شهر مقابل 2.9 شهر (***P* = 0.014**) ومعدلات الاستجابة كانت 27% و13% على الترتيب [28].

النتائج السابقة شجعتنا لإجراء دراسة مستقبلية Phase II لتقييم فعالية الشوط **CT** (Cisplatin/Topotecan) عند مريضات سرطان عنق الرحم المتقدم موضعياً IIB – IVA والانتقالي IVB، الناكس Recurrent، والمعند Refractory على العلاج البدئي في مشفى البيروني الجامعي.

هدف الدراسة Purpose.

تقييم فعالية Topotecan بالمشاركة مع Cisplatin (الشوط CT) كخط ثاني في معالجة حالات سرطان عنق الرحم المتقدم موضعياً IIB – IVA، الانتقالي IVB، الناكس Recurrent، والمعند Refractory على العلاج البدئي عند مريضات مشفى البيروني الجامعي ودراسة التأثيرات الجانبية للمعالجة.

الطرائق Methods.

المرضى Patients.

المريضات المقبولات مشخصات بسرطانة في عنق الرحم متقدمة موضعياً IIB – IVA (معندة على العلاج البدئي الشعاعي بالأشعة الخارجية External Beam RT والمعالجة الكورية

Brachytherapy مع أو بدون المشاركة بالـ Cisplatin)، انتقالية (معندة على العلاج البدئي بالخط الأول من العلاج الكيماوي)، أو ناكسة مثبتة من خلال التشريح المرضي وغير مرشحات للعلاج الشفائي بالجراحة و/أو العلاج الشعاعي. الأنماط النسيجية تشمل النمط شائك الخلايا Squamous، والسرطانة الغدية Adenocarcinoma في عنق الرحم. يتطلب قبول المريضة في الدراسة وجود داء مقيس Measurable Disease (سريرياً، أو من خلال CT/MRI). تأكيد النكس من خلال الخزعة غير ضروري إذا أظهر CT/MRI آفة ≤ 3 سم في عنق الرحم محددة بشكل جيد. المريضات لديهن حالة عامة 0 – 2 حسب مؤشر مجموعة الأورام النسائية للحالة العامة GOG Performance Status (PS) [Index (3)]، وقد تعافت المريضات من عقابيل الجراحة السابقة، العلاج الشعاعي الكيماوي المشارك Chemoradiotherapy، أو المعالجة الشعاعية RT؛ المريضات لا يظهرن أي علامة سريرية للإنتان.

المريضات غير المقبولات Ineligible يشملن حالات استسقاء الكلية Hydronephrosis ثنائي الجانب الذي لا يمكن تحسينه من خلال الموسعات الحالبية Ureteral Stents أو تفجير الحالب عبر الجلد Percutaneous Nephrostomy Drainage، التعداد المطلق للعدلات > 1500/µL، تعداد الصفيحات > 100,000/µL، كرياتنين المصل أعلى من 1.5 mg/dL، وظائف كبدية غير طبيعية (البيليروبين > 1.5xUNL، و/أو AST/ALP > 3xUNL)، الحالة العامة السيئة PS 3,4، خباثة أخرى مرافقة، خباثة سابقة خلال السنوات الخمسة السابقة للدراسة باستثناء سرطان الجلد غير القتاميني Nonmelanoma Skin Cancer، نقائل دماغية أو إلى النخاع الشوكي، المريضات الحوامل والمرضعات.

تصميم الدراسة Study Design والإجراءات Procedures.

هذه الدراسة Phase II، مستقبلية Prospective، وحيدة الذراع Single Arm، وحيدة المركز Unicentric.

تم إعطاء العلاج الكيماوي بالشكل الآتي. الشوط CT يتألف من Topotecan 0.75 mg/m² وريدياً خلال 30 دقيقة في الأيام 1 – 3، متبوعاً بـ Cisplatin 50 mg/m² في اليوم الأول، تكرر كل 3 أسابيع (شوط الأسابيع الثلاثة) أو Topotecan 2.5 mg/m² وريدياً خلال 30 دقيقة في الأيام 1,8,15 مترافقاً مع Cisplatin 50 mg/m² في اليوم الأول، تكرر كل 4 أسابيع (الشوط الأسبوعي). مساحة سطح الجسم القصوى المحسوبة 2.0 m². جميع الأشواط أعطيت حتى الترقي الورمي أو تأثيرات سمية تمنع المزيد من المعالجة في المرضى المستجيبين أو انقطاع المريض عن العلاج لأي سبب. المريضات مع استجابة جزئية مع مستويات مقبولة من السمية سمح لهن بمتابعة

العلاج أكثر من ستة أشواط بعد موافقة اللجنة الدوائية في الوحدة النسائية في مشفى البيروني الجامعي.

استخدمنا معايير السمية للمعهد القومي للسرطان National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) v3.0 من أجل تعديل الجرعات العلاجية. جميع المريضات كان لديهن تعداد مطلق للعدلات > 1500/µL وتعداد الصفيحات > 100,000/µL في اليوم الأول للجرعة التالية، وخلاف ذلك تم تأجيل الجرعة حتى تحسن تعداد العدلات والصفيحات. في وقت إعادة العلاج، يتم تعديل جرع المعالجة الكيماوية بناء على الرقم الأدنى للعدلات والسميات الحاصلة أثناء الشوط السابق. جرعة الـ Cisplatin أنقصت بنسبة 50% في السميات الكلوية Grade 2 وتم إيقافه في السميات Grade 3,4. لا إنقاص للجرعة في حال تطور سميات دموية Grade 1,2. سمح للمرضى بتلقي Filgrastim خلال الأشواط التالية من المعالجة إذا تطورت حمى نقص العدلات Febrile Neutropenia بعد تعديل الجرعة للسميات الدموية خلال الشوط السابق من المعالجة.

تم تقييم المرضى من خلال الطبقي المحوري CT scan مع المادة الظليلة وريدياً وفموياً (أو MRI مع حقن المادة الظليلة) للبطن والحوض الذي أجري كل 3 جرعات حتى اتمام الجرعات الست من CT ثم كل 3 أشهر مع الفحص السريري والحوضي النسائي كل 3 أشهر بعد ذلك أو حسب الاستطباب السريري.

تم إدخال هذه البيانات على شكل جداول في **Microsoft® Excel® 2010**.

التجهيزات Equipment، البرامج Programs، المراجع الطبية Medical Resources، التحاليل المخبرية Laboratory Tests، الأدوية Drugs، والتشريح المرضي Pathology متوفرة مجاناً في مشفى البيروني الجامعي.

لم تشترك شركة GlaxoSmithKline المنتجة والمسوقة لـ Topotecan (Hycamtin®) في الجمهورية العربية السورية في تصميم الدراسة Study Design، جمع البيانات Data Collection، أو مناقشة النتائج.

تمت الموافقة على الدراسة من قبل مجلس كلية الطب البشري بجامعة دمشق بالقرار 1535 بتاريخ 8/8/2012، مجلس البحث العلمي والدراسات العليا بالقرار 193 بتاريخ 8/10/2012، ومن قبل مجلس جامعة دمشق بالقرار 11272 بتاريخ 24/10/2012.

التحليل الإحصائي Statistical Analysis.

هذه الدراسة Phase II، مستقبلية Prospective، وحيدة الذراع Single Arm، وحيدة المركز Unicentric.

ليتم اعتبار المريضة قابلة للتقييم، يجب أن تكون أتمت على الأقل شوط واحد من العلاج وخضعت لإعادة التقييم للداء المقيس قبل البدء بالجرعة الثانية، المريضات اللواتي أوقف العلاج لديهن أثناء الشوط الأول من العلاج بسبب السمية أو توفين نتيجة لمضاعفات العلاج (على الرغم من عدم قابليتهن للتقييم) اعتبرن صالحات لتقييم السمية إذا تم أخذ قياسات السمية قبل ذلك.

تم قياس البقيا بدون نكس PFS والبقيا الكلية OS بدءاً من تاريخ النكس الذي أدخل المريضة ضمن الدراسة. النقطة النهائية البدئية كانت البقيا بدون نكس، النقاط النهائية الثانوية كانت الاستجابة، البقيا الكلية، والتأثيرات الجانبية.

تعاريف عامة General Definitions في الدراسة.

❖ البقيا بدون نكس Progression-Free Survival (PFS).

هي الفترة الزمنية من بدء الدراسة (بدء المعالجة CT) حتى الترقي الورمي، الوفاة، أو تاريخ آخر متابعة أيهم يحدث أولاً.

❖ البقيا الكلية Overall Survival (OS).

هي الفترة الزمنية من بدء الدراسة (بدء المعالجة CT) حتى الوفاة، أو تاريخ آخر متابعة أيهما يحدث أولاً.

❖ درجة الاستجابة Response Rate.

تم تعريف الاستجابة بناء على معايير RECIST v 1.1 [30] [Index (1)].

وفي دراستنا اعتبرنا أن المريضة مستجيبة على العلاج بالشوط CT إذا كانت الاستجابة من نمط الاستجابة التامة Complete Response (CR) أو الجزئية Partial Response (PR).

❖ معايير السمية Toxicity Criteria.

استخدمنا معايير السمية للمعهد الوطني للسرطان National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) v3.0 [31] من أجل تقييم درجة السمية وتعديل الجرعات العلاجية [Index (2)].

❖ تقييم الحالة العامة Performance Status.

تم تقييم الحالة العامة حسب مؤشر مجموعة الأورام النسائية للحالة العامة [32] [Index (3)].

النتائج Results.

المرضى Patients.

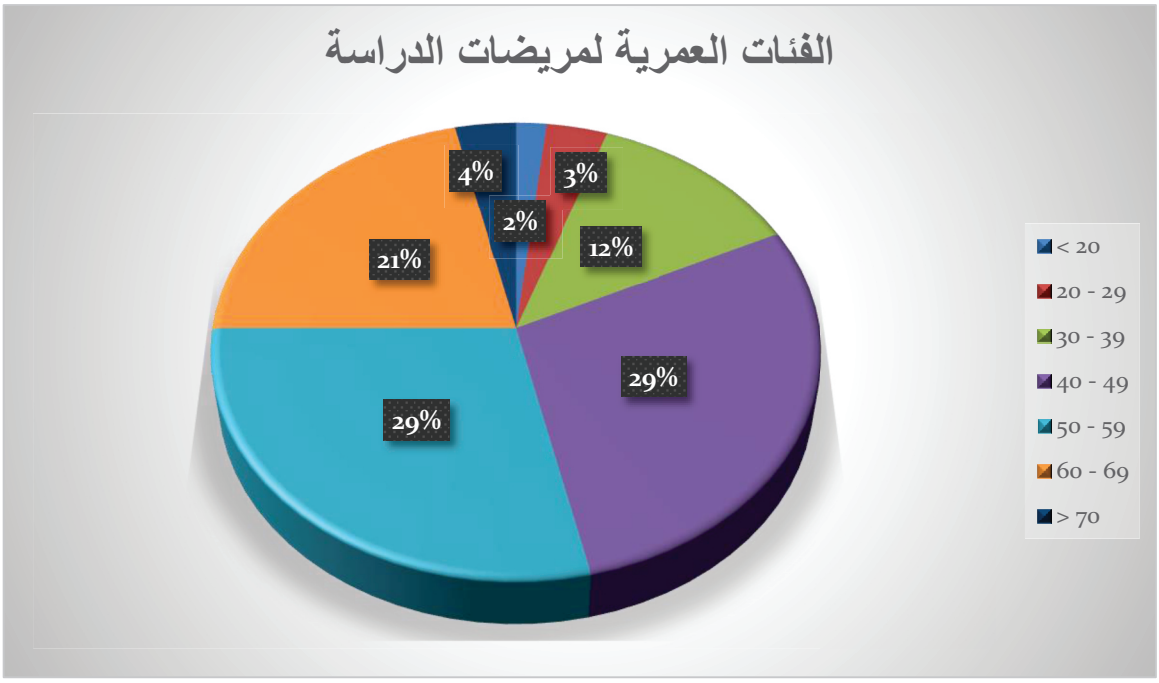
من تاريخ 1/6/2012 لغاية 31/5/2013 تم إدخال 60 مريضة في الدراسة، تم استبعاد 10 مريضات منهن (7 مريضات بسبب انقطاعهن عن العلاج قبل تلقي أي جرعة، 3 مريضات لم يتم تقييم PFS لديهن بعد تلقي 3 جرعات بسبب انقطاعهن عن العلاج قبل ظهور نتائج التقييم). الجدول التالي يبين الصفات القاعدية للمريضات.

الجدول (1): الصفات القاعدية لمجموعة الدراسة Study Group's Baseline Characteristics.		
خصائص المرضى Patients' Characteristics.		العدد (%)
العمر Age	المتوسط Median	51.52
	المدى Range	16 - 82
الحالة العامة GOG Performance Status	0	3 (6%)
	1	30 (60%)
	2	17 (34%)
النمط النسيجي Histologic Type	شائك الخلايا Squamous	44 (88%)
	غدي الخلايا Adeno	6 (12%)
الدرجة النسيجية Histologic Grade	G1	3 (6%)
	G2	19 (38%)
	G3	28 (56%)
المرحلة Stage	IVB	16 (32%)
	الداء المعند Refractory	10 (20%)
	الداء الناكس Recurrent	24 (48%)
الاستخدام السابق لـ Cisplatin	نعم	49 (98%)
	لا	1 (2%)
موقع الداء البدئي Primary Site	حوضي Pelvic	45 (90%)
	انتقالي Metastatic	5 (10%)
موقع الداء الناكس أو المعند	حوضي Pelvic	25 (50%)
	بعيد Metastatic	5 (10%)
	كليهما Both	20 (40%)

العلاج الجراحي البدئي Primary Surgery	نعم	18 (36%)
	لا	32 (64%)
العلاج الشعاعي السابق Previous RT	نعم	45 (90%)
	لا	5 (10%)
الأشواط العلاجية السابقة Previous Chemotherapy	5-FU	7 (14%)
	5-FU/Carbo	2 (4%)
	Doxo	1 (2%)
	TXL	1 (2%)
	TXL/Carbo/5-FU	1 (2%)
	TXL/Carbo/NVB	1 (2%)
	NA	37 (74%)
المدة من التشخيص حتى البدء بالـ Topotecan (أسابيع)	Median المتوسط	39.98
	Range المدى	4 - 178

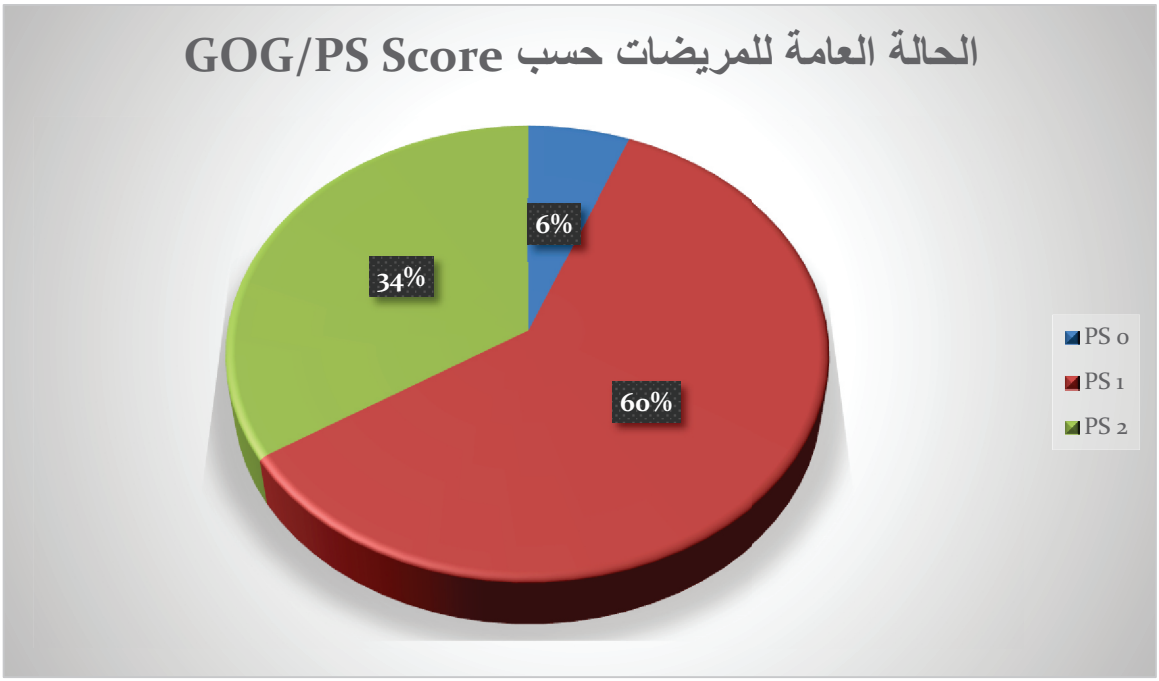
العمر Age.

متوسط أعمار المريضات في الدراسة 51.52 سنة (16 – 82 سنة). من الملاحظ وجود حالة بعمر 16 سنة ويعد ذلك نادراً، وجدير بالذكر أن هذه الإصابة من النمط Adenocarcinoma.



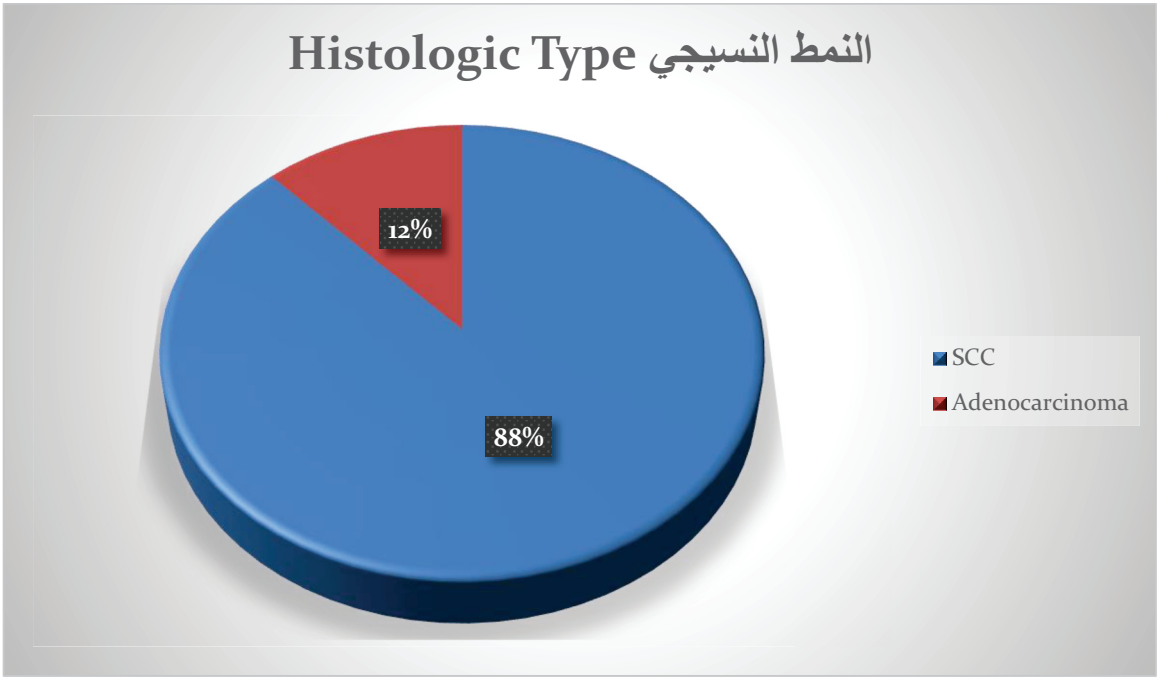
الحالة العامة Performance Status.

الحالة العامة لمعظم مريضات الدراسة كانت حسنة. 30 مريضة (60%) حالتهن العامة كانت GOG/PS 1، مع 3 مريضات (6%) كن بحالة عامة GOG/PS 0. نسبة المريضات مع حالة عامة متوسطة كانت مرتفعة نسبياً، 17 مريضة (34%).



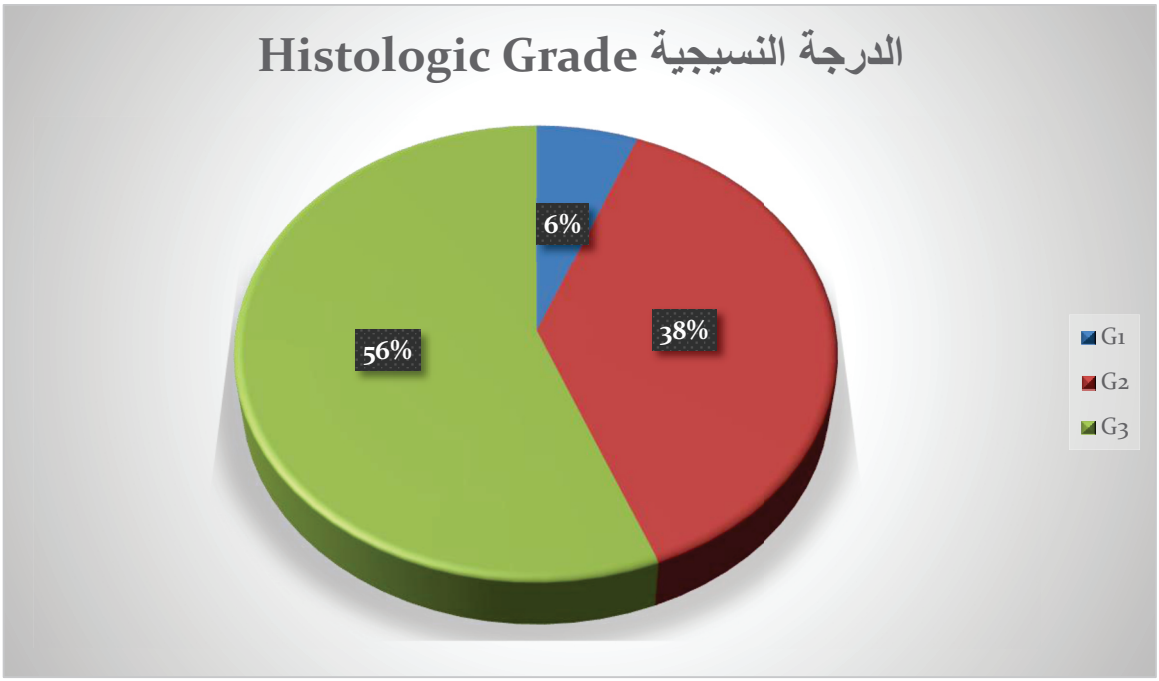
النمط النسيجي Histologic Type.

أشيع الأنماط النسيجية في مريضات دراستنا كان النمط النسيجي شائك الخلايا SCC، 44 مريضة (88%)، في حين شكل النمط الغدي Adenocarcinoma ما نسبته 12% من المريضات (6 مريضات) فقط. لم نلاحظ في دراستنا أي أنماط نسيجية أخرى.



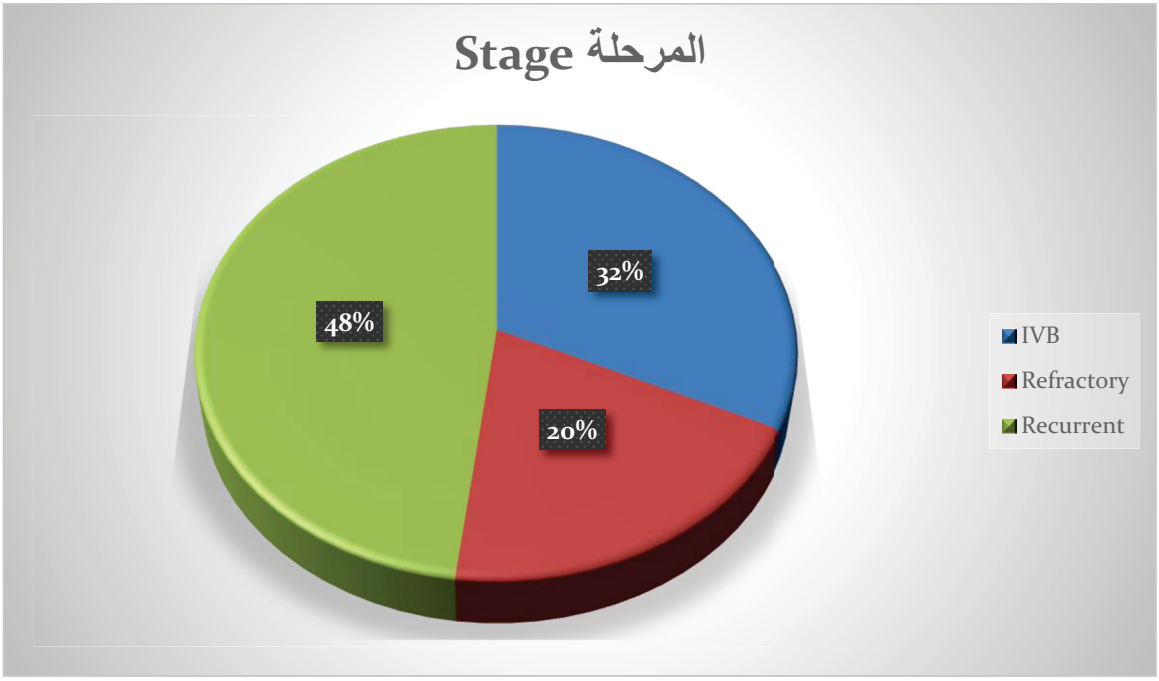
الدرجة النسيجية Histologic Grade.

الدرجة النسيجية الأشيع كانت الدرجة الأعلى G3 (سيئة التمايز Poorly Differentiated)، 28 مريضة (56%)، تليها G2 (متوسطة التمايز Moderately Differentiated)، 19 مريضة (38%)، وأخيراً G1 (جيدة التمايز Well Differentiated)، فقط 3 مريضات (6%).



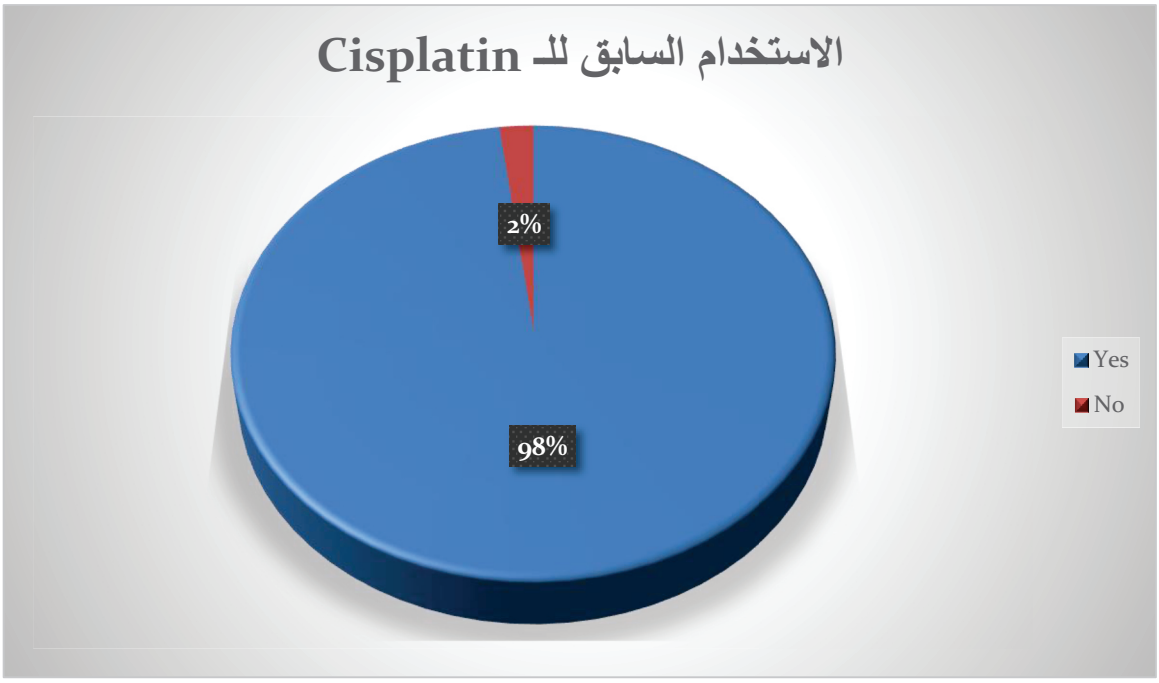
المرحلة Stage.

المريضات مع Stage IVB شكلن 32% من المريضات (16 مريضة)، المريضات مع داء معند 20% من المريضات (10 مريضات)، والمريضات مع داء ناكس شكلن 48% من المريضات (24 مريضة).



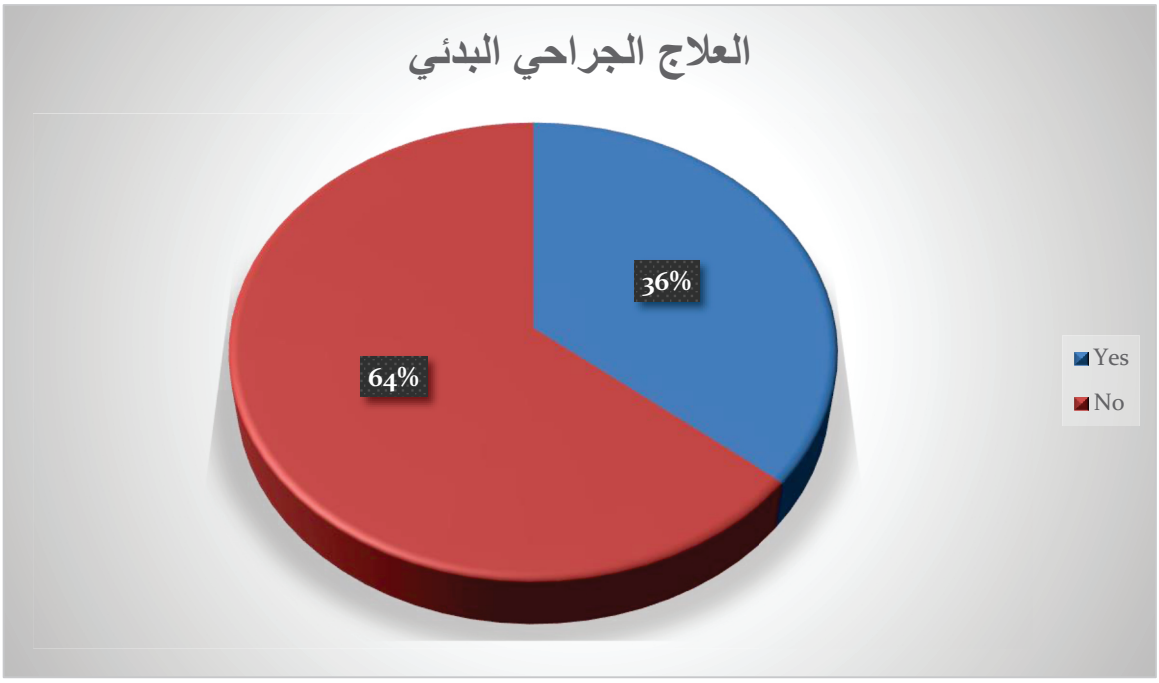
الاستخدام السابق للـ Cisplatin.

معظم المريضات، 49 مريضة (98% من المريضات) سبق وتلقين Cisplatin كمعالجة سابقة إما كمشاركة شعاعية كيماوية أو بالمشاركة مع 5-FU كخط أول 1st Line.



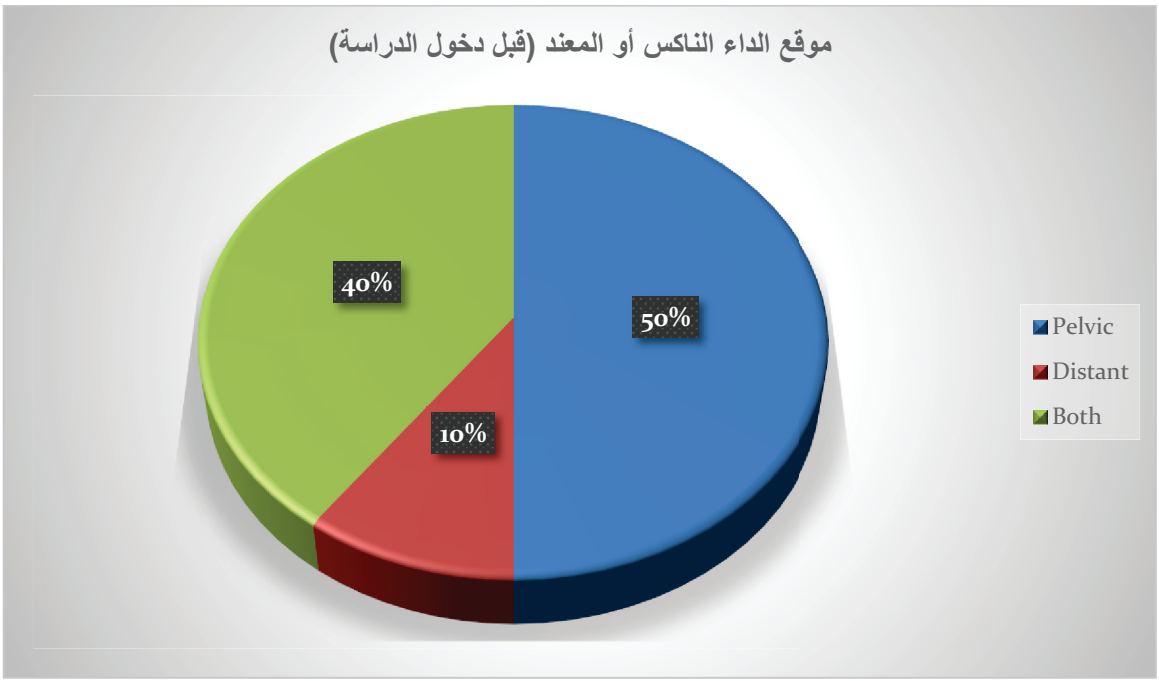
العلاج الجراحي البدئي Primary Surgery.

18 مريضة فقط (36%) خضعن للعلاج الجراحي البدئي، في حين كانت 32 مريضة (64%) غير مرشحات للعمل الجراحي (Stage IIB – IVB).



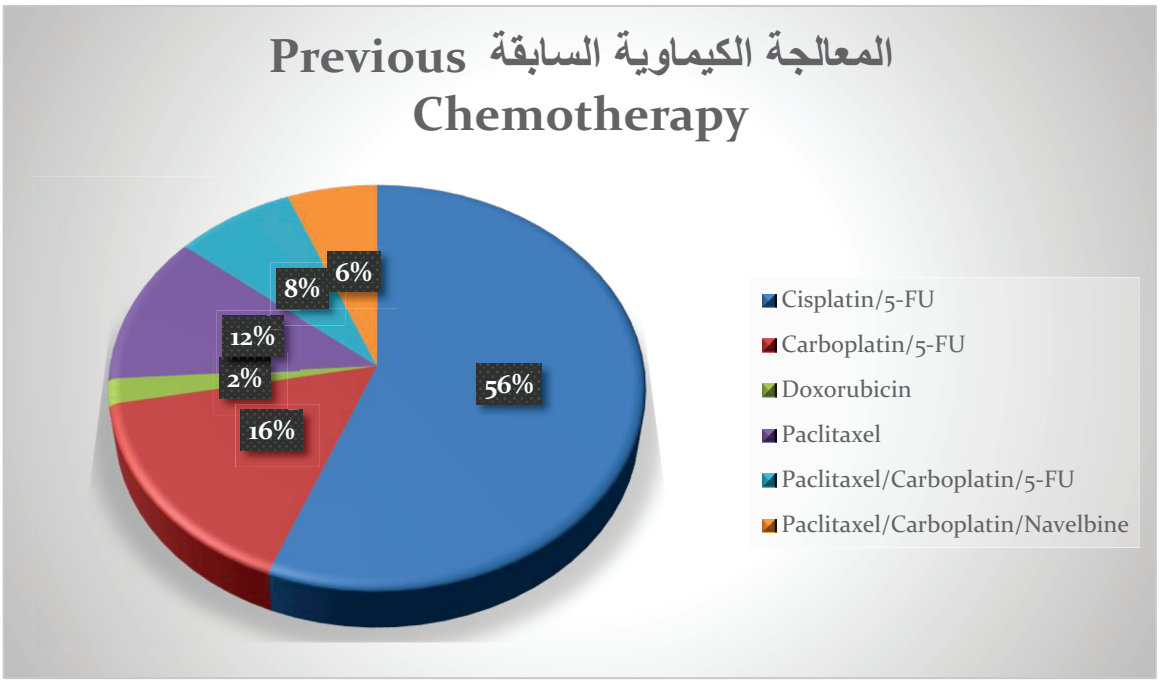
موقع الداء الناكس Recurrent أو المعند Refractory.

معظم حالات النكس التي تطورت لدى المريضات قبيل الدراسة كانت من نمط النكس الحوضي Pelvic، 50% من المريضات (25 مريضة)، في حين شكل النكس البعيد Distant حوالي 10% من المريضات (5 مريضات)، وشوهد كل من النكس الحوضي والبعيد لدى 40% من المريضات (20 مريضة).



الأشواط العلاجية السابقة Previous Chemotherapy.

معظم المريضات تلقين سابقاً أشواط علاجية تحوي 5-FU، تلقت 28 مريضة (56%) الشوط Cisplatin/5-FU، 8 مريضات (16%) تلقين Carboplatin/5-FU، 6 مريضات (12%) تلقين Paclitaxel، 4 مريضات (8%) تلقين Paclitaxel/Carboplatin/5-FU، 3 مريضات (6%) تلقين Paclitaxel/Carboplatin/Navelbine، ومريضة واحدة (2%) تلقت Doxorubicin.



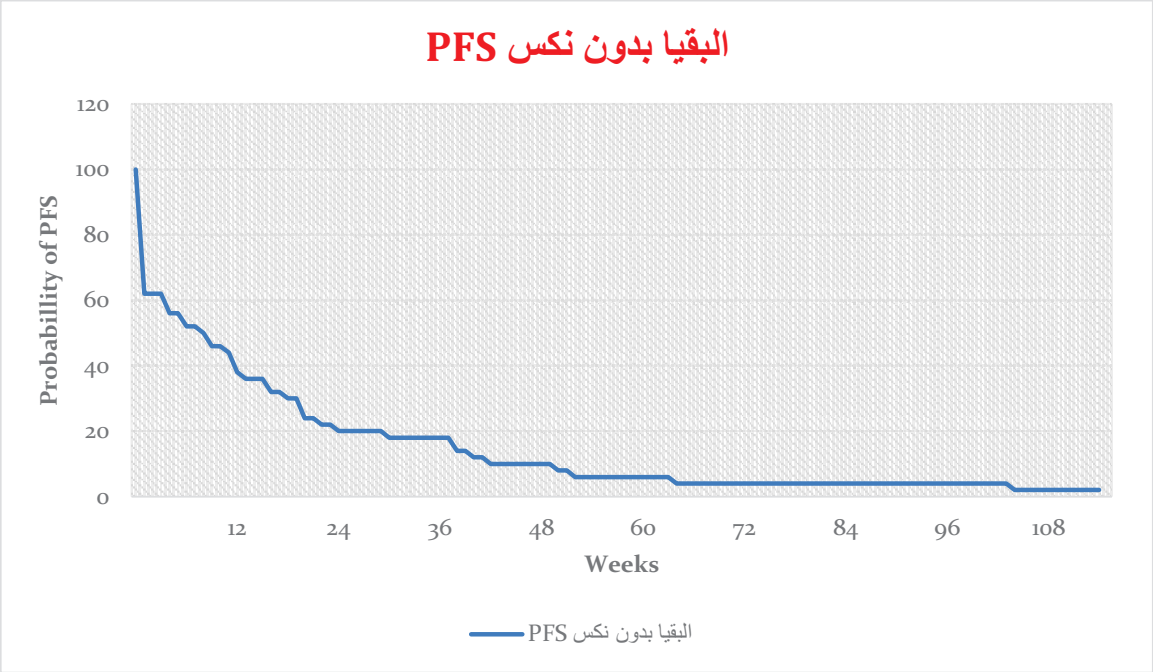
المعالجة Treatment.

الجدول (2): نتائج المعالجة.		
مجموعة المريضات (N=50).		
نمط الجرعات (العدد، %).	أسبوعي Weekly	32 (64%)
	كل 3 أسابيع 3 – Weeks Interval	18 (36%)
عدد الأشواط العلاجية المعطاة.	المتوسط Median	3
	المدى Range	6 – 1
البقيا بدون نكس PFS (أسابيع).	المتوسط Median	18.5
	المدى Range	115 – 0
الاستجابة RR.	استجابة تامة Complete Remission (CR)	5 (10%)
	استجابة جزئية Partial Remission (PR)	6 (12%)
	CR + PR	11 (22%)
	داء ثابت Stable Disease	21 (42%)
	داء مترقي Progressive Disease	18 (36%)
البقيا الكلية OS (أسابيع).	المتوسط Median	29.86
	المدى Range	115 – 0

النقطة النهائية البدئية Primary End Point، البقيا بدون نكس Progression-Free Survival (PFS).

البقيا بدون نكس (كما عرفت بأنها الفترة الزمنية منذ بدء الدراسة حتى الترقي الورمي، الوفاة، أو تاريخ آخر متابعة أيهم يحدث أولاً) كانت بالمتوسط 18.5 أسبوع (0 – 115 أسبوع).

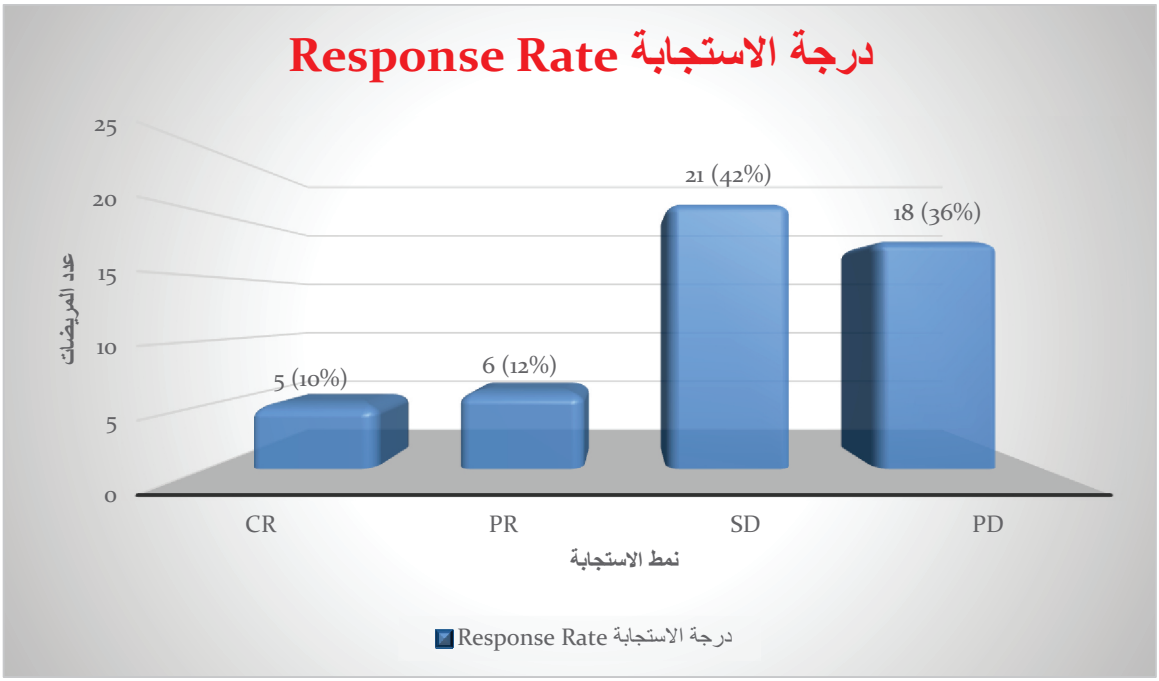
المخطط التالي يوضح احتمالية البقيا بدون نكس خلال زمن الدراسة بالأسابيع وفق طريقة Kaplan-Meier.



النقاط النهائية الثانوية Secondary End Points.

درجة الاستجابة Response Rate.

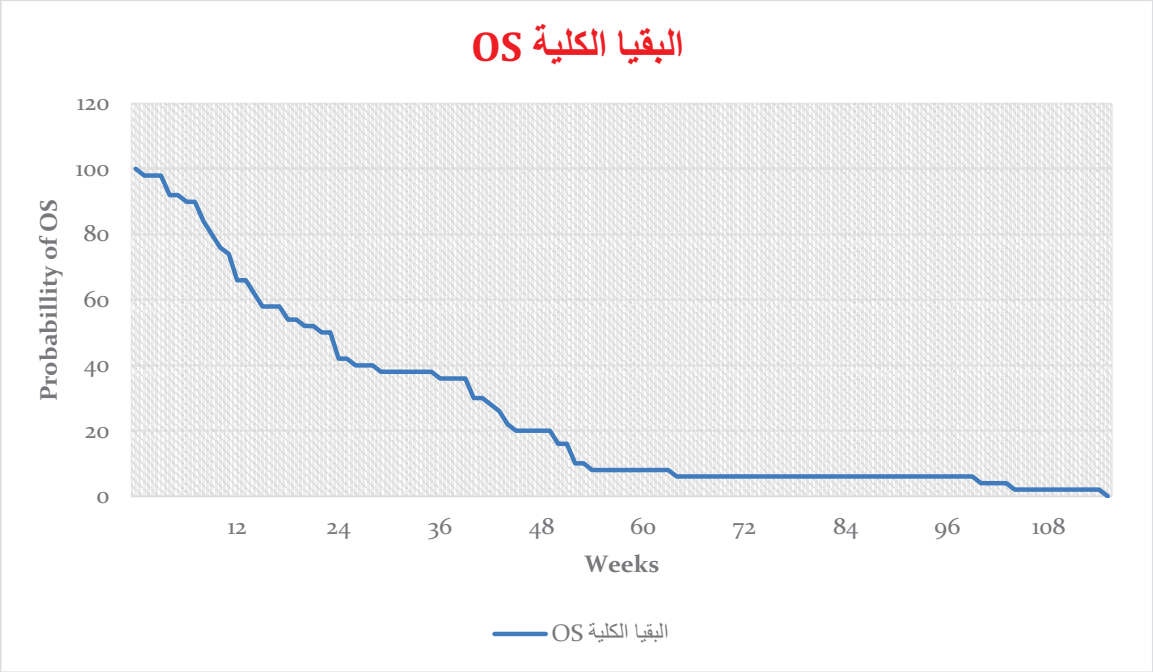
فقط 5 مريضات (10%) وصلن إلى استجابة تامة، 6 مريضات (12%) استجابة جزئية، و18 مريضة (36%) مع داء مترقي. في حين كان الداء مستقراً عند 21 مريضة (42%).



البقيا الكلية (Overall Survival (OS.

البقيا الكلية (كما عرفت بأنها الفترة الزمنية منذ بدء الدراسة حتى الوفاة، أو تاريخ آخر متابعة أيهم يحدث أولاً) كانت بالمتوسط 29.86 أسبوع (0 – 115 أسبوع).

المخطط التالي يوضح احتمالية البقيا الكلية خلال زمن الدراسة بالأسابيع وفق طريقة Kaplan-Meier.



التأثيرات الجانبية Side Effects.

الجدول التالي يبين الآثار الجانبية للعلاج. من الملاحظ أن الآثار الجانبية الأشيع كانت دموية Hematologic، مثل نقص البيض عند 28 مريضة (56%)، نقص الصفيحات عند 15 مريضة (30%)، وفقر الدم عند 19 مريضة (38%).

من الملاحظ أيضاً وجود نسبة عالية من السميات الكلوية عند 10 مريضات (20%).

الجدول (3): الآثار الجانبية للعلاج Adverse Events by Treatment.		
CT (N = 50)		الأثر الجانبي Adverse Event.
Grade 4	Grade 3	
10 (20%)	18 (36%)	نقص البيض Leukopenia.
3 (6%)	12 (24%)	نقص الصفيحات Thrombocytopenia.
3 (6%)	16 (32%)	فقر الدم Anemia.
4 (8%)	6 (12%)	سمية كلوية Renal.
1 (2%)	6 (12%)	الغثيان Nausea.
1 (2%)	6 (12%)	الإقياء Emesis.

المناقشة Discussion.

الشوط العلاجي CT قاد إلى تضاعف في نسب الاستجابة الموضوعية Objective Response Rate وإطالة البقيا بدون نكس؛ البقيا بدون نكس كانت 18.5 أسبوع (0 - 115)؛ مقارنة بنتائج المعالجة بالـ Cisplatin كمعالجة وحيدة كما يظهر ذلك بالمقارنة مع الدراسات العالمية [28]؛ البقيا بدون نكس عند إعطاء Cisplatin كمعالجة وحيدة كانت 12.43 أسبوع (6.00 – 26.57).

هناك فائدة ثابتة من الشوط CT على البقيا طويلة الأمد في مريضات سرطان عنق الرحم المتقدم؛ متوسط البقيا الكلية كان 29.86 أسبوع (0 – 115) كما يظهر بالمقارنة مع الدراسات العالمية [28]؛ البقيا الكلية عند إعطاء Cisplatin كمعالجة وحيدة كانت 27.86 أسبوع (17.57 – 57.43).

المشاركة العلاجية CT فعالة في مريضات سرطان عنق الرحم بغض النظر عن الإعطاء السابق للـ Cisplatin في سياق المشاركة العلاجية الشعاعية الكيماوية.

هناك احتمالية أن البقيا الكلية والبقيا بدون نكس الملاحظة في سياق المعالجة بالـ CT يمكن أن تمثل في الحقيقة فعالية للـ Topotecan فقط بسبب النزعة لأن تكون المريضات قد تلقين معالجة سابقة بالـ Cisplatin كمحسس شعاعي أو كمشاركة مع 5-FU (98% من المريضات تلقين Cisplatin بشكل سابق)، ويشير ذلك أن من المحتمل (نظراً لإمكانية وجود مقاومة دوائية على Cisplatin) أن الفائدة في البقيا بدون نكس تنشأ بشكل أساسي من Topotecan.

المشاركة الدوائية في الشوط CT أفضت إلى نسبة ملحوظة من نقص البيض (56% من المريضات)، هذه الاختلاطات يمكن تدبيرها بواسطة تعديل الجرعات الدوائية بناء على البروتوكولات المتبعة، وإضافة Filgrastim في الأشواط اللاحقة. السميات الأخرى الملاحظة كانت نادرة بشكل عام باستثناء السميات الكلوية (20%).

في هذه الدراسة، جرعة Topotecan كانت 0.75 $mg/m^2/d$ لمدة 3 أيام كانت أقل بشكل ملحوظ من الإعطاء اليومي لمدة 5 أيام، ولا بد من إجراء دراسات إضافية مع جرعات أعلى من Topotecan. هذه الدراسة لم تصمم لاختبار فعالية Topotecan كعنصر وحيد ولا يمكن اتخاذ أي استنتاجات بناء على دوره العلاجي خارج المشاركة مع Cisplatin. الدراسات الأحدث للـ Topotecan الأسبوعي أظهرت سميات دموية أقل مقارنة مع شوط الإعطاء اليومي لمدة 5 أيام. الشوط الأسبوعي من CT يمكن أن يكون محل اهتمام الدراسات في المستقبل في معالجة سرطان عنق الرحم المتقدم، بالإضافة إلى دراسة مشاركة Vinorelbine أو Gemcitabine مع Cisplatin مقارنة مع CT في مريضات سرطان عنق الرحم.

هناك حاجة مستمرة للمزيد من الأشواط الكيميائية المركبة الفعالة التي تكون متقدمة كفاية ليبنى عليها دراسات سريرية ذات نتائج مشجعة [34].

المقارنة مع الدراسات العالمية.

GOG – 179 Trial.

سنقوم بمقارنة دراستنا مع الدراسة المرجعية GOG – 179 [28] من خلال المقارنة بين الذراع CT من الدراسة المرجعية والمريضات المعالجات بـ CT في دراستنا.

١- المرضى Patients.

الجدول التالي يوضح الفروقات في الصفات القاعدية للمريضات بين دراستنا وذراع CT من دراسة GOG – 179.

الجدول (4): المقارنة بين خصائص المرضى Patient Characteristics في دراستنا والدراسة المرجعية GOG – 179.

الخصائص Characteristics.			الدراسة الحالية CT (n=50)	الدراسة المرجعية CT (n=147)
العمر Age (سنوات Years).	المتوسط Median		51.52	46
	المدى Range		16 - 82	22 – 84
عدد الأشواط العلاجية المعطاة.	المتوسط Median		3	4
	المدى range		1 – 6	0 – 7
	غير المعالجات Not Treated		–	7
الحالة العامة Performance Status.	0		3 (6%)	69 (47%)
	1		30 (60%)	66 (45%)
	2		17 (34%)	12 (8%)
النمط النسيجي Histologic Type.	شائك الخلايا Squamous		44 (88%)	128 (87%)
	غدي شائك الخلايا Adenosquamous		–	5 (3%)
	غدي Adeno		6 (12%)	9 (6%)
	مخاطي Mucinous		–	4 (3%)
	رائق الخلايا Clear		–	0 (0%)
	رحمي Endometrioid		–	0 (0%)
	غدي زغابي Villoglandular		–	1 (1%)

الدرجة النسيجية Histologic Grade.	G1	3 (6%)	8 (6%)
	G2	19 (38%)	84 (58%)
	G3	28 (56%)	52 (36%)
المرحلة Stage.	IVB	16 (32%)	18 (12%)
	داء معند Persistent	10 (20%)	17 (12%)
	داء ناكس Recurrent	24 (58%)	112 (76%)
المعالجة السابقة بالـ Cisplatin كمحسس شعاعي Radiosensitizer.	نعم	49 (98%)	85 (58%)
	لا	1 (2%)	62 (42%)
موقع الداء Tumor Site.	حوضي Pelvic	25 (50%)	68 (46%)
	بعيد Distant	5 (10%)	58 (39%)
	كليهما Both	20 (40%)	20 (14%)
المدة من التشخيص حتى البدء بالـ Topotecan	المتوسط Median	39.98	38.48
	المدى Range	4 - 178	19 – 156

من الجدول السابق يمكن أن نلاحظ ما يلي:

- الحالة العامة للمريضات في دراستنا أسوأ بشكل عام من مريضات دراسة GOG – 179؛ نسبة المريضات PS 0 في دراستنا 6% مقابل 47% في الدراسة المرجعية، نسبة المريضات PS 1 في دراستنا 60% مقابل 45% في الدراسة المرجعية، ونسبة المريضات PS 2 في دراستنا 34% مقابل 8% في الدراسة المرجعية.
- نسبة المريضات مع سرطانة في عنق الرحم من النمط شائك الخلايا كانت متشابهة في كل من دراستنا والدراسة المرجعية (88% و87% على الترتيب)، في حين نلاحظ نسبة أعلى من السرطانات الغدية في دراستنا 12% مقابل 6% في الدراسة المرجعية.
- النمط النسيجي لسرطانات عنق الرحم عند المريضات في دراستنا كانت أقل تمايزاً مقارنة بالمريضات من الدراسة المرجعية؛ نسبة السرطانات جيدة التمايز G1 في دراستنا متشابهة في كلا الدراستين (6%)، ونسبة السرطانات متوسطة التمايز G2 في دراستنا 38% مقابل 58% في الدراسة المرجعية، في حين كانت نسبة السرطانات سيئة التمايز G3 في دراستنا 56% مقابل 36% في الدراسة المرجعية؛ يمكن أن تفسر هذه النتيجة بشيوع برامج الكشف المبكر في الدول المتقدمة (مكان إجراء الدراسة المرجعية) مقابل الدول النامية (مكان إجراء دراستنا).

❖ معظم المريضات في دراستنا تلقين Cisplatin بشكل سابق للدراسة إما كمحسس شعاعي أو بالمشاركة مع 5-FU (98% من المريضات) مقابل 58% فقط من المريضات في الدراسة المرجعية؛ يمكن أن تفسر هذه النتيجة بأن الدراسة المرجعية نشرت عام 2005 مقابل العام 2013 الذي أجريت فيه دراستنا حيث أصبح استخدام Cisplatin كمحسس شعاعي إجراءً قياسياً.

٢- النتائج Results.

الجدول التالي يبين الفروقات في النتائج بين دراستنا وذراع CT من دراسة GOG – 179.

الجدول (5): مقارنة نتائج المعالجة بين دراستنا والدراسة المرجعية GOG – 179.

		الدراسة الحالية N = 50	الدراسة المرجعية N = 147
نمط الجرعات (العدد، %).	أسبوعي Weekly	32 (64%)	0 (0%)
	كل 3 أسابيع 3 – Weeks Interval	18 (36%)	147 (100%)
عدد الأشواط العلاجية المعطاة.	المتوسط Median	3	4
	المدى Range	6 – 1	7 – 0
البقيا بدون نكس PFS (أسابيع).	المتوسط Median	**18.5**	**19.71**
	المدى Range	115 – 0	37.29 – 7.29
الاستجابة RR.	استجابة تامة Complete Remission (CR)	5 (10%)	14 (10%)
	استجابة جزئية Partial Remission (PR)	6 (12%)	22 (16%)
	CR + PR	**11 (22%)**	**36 (27%)**
	داء ثابت Stable Disease	21 (42%)	61 (45%)
	داء مترقي Progressive Disease	18 (36%)	38 (28%)
البقيا الكلية OS (أسابيع).	المتوسط Median	**29.86**	**40.29**
	المدى Range	115 – 0	68.57 – 19.71

من الجدول السابق يمكن أن نلاحظ ما يلي:

جميع المريضات في الدراسة المرجعية تلقين الشوط CT بفاصل 3 أسابيع، في حين تلقت نسبة كبيرة من المريضات في دراستنا الشوط CT الأسبوعي (64% من المريضات).

البقيا بدون نكس، البقيا الكلية، ودرجة الاستجابة في الدراسة المرجعية أفضل بقليل من مقابلاتها في دراستنا ويمكن أن يفسر ذلك كالتالي:

- متوسط عدد الجرعات التي تلقتها المريضات في الدراسات المرجعية 4 أشواط (0 – 7) مقابل 3 أشواط (0 – 6) في دراستنا وهذا يعني أن المريضات في الدراسة المرجعية تلقين جرعة أعلى من Topotecan مقارنة بدراستنا.
- الدرجة النسيجية للمريضات في دراستنا تميل لأن تكون أقل تمايزاً وهذا قد يتماشى مع إنذار أسوأ.
- كون معظم المريضات (98%) في دراستنا تلقين Cisplatin بشكل سابق للدخول في الدراسة مقابل فقط 58% من مريضات الدراسة المرجعية، هذا يرجح أن مريضات دراستنا أكثر مقاومة على Cisplatin وذلك قد يقلل من الدور التآزري الملاحظ بين Cisplatin/Topotecan في الزجاج وبالتالي ينقص من فعالية الشوط CT كخط ثاني عند مريضات دراستنا.

الجدول التالي يبين الفروق في التأثيرات الجانبية بين دراستنا وذراع CT من الدراسة المرجعية GOG – 179.

الجدول (6): مقارنة الآثار الجانبية للعلاج Adverse Events by Treatment بين دراستنا والدراسة المرجعية GOG – 179.

الأثر الجانبي Adverse Event.	الدراسة الحالية (N = 50)		الدراسة المرجعية (N = 147)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
نقص البيض Leukopenia.	18 (36%)	10 (20%)	58 (39%)	35 (24%)
نقص الصفيحات Thrombocytopenia.	12 (24%)	3 (6%)	36 (24%)	10 (7%)
فقر الدم Anemia.	16 (32%)	3 (6%)	47 (32%)	9 (6%)
سمية كلوية Renal.	6 (12%)	4 (8%)	9 (6%)	9 (6%)
الغثيان Nausea.	6 (12%)	1 (2%)	18 (12%)	2 (1%)

2 (1%)	20 (14%)	1 (2%)	6 (12%)	**الإقياء Emesis.**

GOG – 204 Trial.

لمحة عامة عن الدراسة GOG – 204.

هذه الدراسة Phase III مستقبلية معشاة قارنت أربع أذرع علاجية في سياق العلاج بالخط الثاني لمريضات سرطان عنق الرحم الانتقالي، الناكس، والمعند على العلاج البدئي. شملت هذه الدراسة 513 مريضة وزعن عشوائياً إلى المجموعات العلاجية التالية؛ المجموعة **PC** (Paclitaxel 135mg/m²/24h/D_1 + Cisplatin 50mg/m²/D_2; 3w)، المجموعة **VC** (Vinorelbine 30mg/m²/$D_{1,8}$ + Cisplatin 50mg/m²/D_1; 3w)، المجموعة **GC** (Gemcitabine 1000mg/m²/$D_{1,8}$ + Cisplatin 50mg/m²/D_1; 3w)، المجموعة **TC** (Topotecan 0.75mg/m²/D_{1-3} + Cisplatin 50mg/m²/D_1; 3w).

استنتجت هذه الدراسة أن كل من الأشواط **VC/GC/TC** ليست أفضل من **PC** في مجال البقيا الكلية. على كل حال، هناك نزعة Trend لـ **RR/PFS/OS** لصالح الشوط **PC**.

سنقارن نتائج دراستنا مع نتائج المجموعة التي تلقت TC من الدراسة المرجعية GOG – 204 [34].

١- المرضى Patients.

الجدول التالي يوضح الفروقات في الصفات القاعدية للمريضات بين دراستنا وذراع TC من دراسة GOG – 204 [34].

الجدول (7): المقارنة بين خصائص المرضى Patient Characteristics في دراستنا والدراسة المرجعية GOG – 204.

الدراسة المرجعية	الدراسة الحالية	الخصائص Characteristics.	
TC (n=111)	CT (n=50)		
48	51.52	Median المتوسط	العمر Age (سنوات Years).
25 – 75	16 - 82	Range المدى	
5	3	Median المتوسط	عدد الأشواط العلاجية المعطاة.
NA	1 – 6	range المدى	
2	–	غير المعالجات Not Treated	

59 (53%)	3 (6%)	0	**الحالة العامة Performance Status.**
52 (47%)	30 (60%)	1	
0 (0%)	17 (34%)	2	
86 (77%)	44 (88%)	شائك الخلايا Squamous	**النمط النسيجي Histologic Type.**
14 (13%)	–	غدي شائك الخلايا Adenosquamous	
10 (9%)	6 (12%)	غدي Adeno	
1 (1%)	–	مخاطي Mucinous	
0 (0%)	–	رائق الخلايا Clear	
0 (0%)	–	رحمي Endometrioid	
0 (1%)	–	غدي زغابي Villoglandular	
6 (5%)	3 (6%)	G1	**الدرجة النسيجية Histologic Grade.**
55 (50%)	19 (38%)	G2	
50 (45%)	28 (56%)	G3	
20 (18%)	16 (32%)	IVB	**المرحلة Stage.**
14 (13%)	10 (20%)	داء معند Persistent	
77 (69%)	24 (58%)	داء ناكس Recurrent	
81 (73%)	49 (98%)	نعم	**المعالجة السابقة بالـ Cisplatin كمحسس شعاعي Radiosensitizer.**
30 (27%)	1 (2%)	لا	
79.71	39.98	المتوسط Median	**المدة من التشخيص حتى البدء بالـ Topotecan**
NA	4 - 178	المدى Range	

من الجدول السابق يمكن أن نلاحظ ما يلي:

- الحالة العامة للمريضات في دراستنا أسوأ بشكل عام من مريضات دراسة GOG – 204؛ نسبة المريضات PS 0 في دراستنا 6% مقابل 53% في الدراسة المرجعية، نسبة المريضات PS 1 في دراستنا 60% مقابل 47% في الدراسة المرجعية، لكن نسبة المريضات PS 2 في دراستنا 34% مقابل عدم وجود أي مريضة PS 2 في الدراسة المرجعية.

- نسبة المريضات مع سرطانة في عنق الرحم من النمط شائك الخلايا SCC كانت أعلى في دراستنا مقارنة بالدراسة المرجعية (88% و77% على الترتيب)، ونسبة أعلى من السرطانات الغدية في دراستنا 12% مقابل 9% في الدراسة المرجعية.
- النمط النسيجي لسرطانات عنق الرحم عند المريضات في دراستنا كانت أقل تمايزاً مقارنة بالمريضات من الدراسة المرجعية؛ نسبة السرطانات جيدة التمايز G1 في دراستنا متشابهة في كلا الدراستين (6% مقابل 5% في الدراسة المرجعية)، ونسبة السرطانات متوسطة التمايز G2 في دراستنا 38% مقابل 50% في الدراسة المرجعية، في حين كانت نسبة السرطانات سيئة التمايز G3 في دراستنا 56% مقابل 45% في الدراسة المرجعية؛ يمكن أن تفسر هذه النتيجة بشيوع برامج الكشف المبكر في الدول المتقدمة (مكان إجراء الدراسة المرجعية) مقابل الدول النامية (مكان إجراء دراستنا).
- معظم المريضات في دراستنا تلقين Cisplatin بشكل سابق للدراسة إما كمحسس شعاعي أو بالمشاركة مع 5-FU (98% من المريضات) مقابل 73% فقط من المريضات في الدراسة المرجعية؛ يمكن أن تفسر هذه النتيجة بأن الدراسة المرجعية نشرت عام 2009 مقابل العام 2013 الذي أجريت فيه دراستنا حيث أصبح استخدام Cisplatin كمحسس شعاعي إجراءً قياسياً.

٢- النتائج Results.

الجدول التالي يبين الفروقات في النتائج بين دراستنا وذراع TC من دراسة GOG – 204.

الجدول (8): مقارنة نتائج المعالجة بين دراستنا والدراسة المرجعية GOG – 204.

		الدراسة الحالية N = 50	الدراسة المرجعية N = 111
نمط الجرعات (العدد، %).	أسبوعي Weekly	32 (64%)	0 (0%)
	كل 3 أسابيع 3 – Weeks Interval	18 (36%)	111 (100%)
عدد الأشواط العلاجية المعطاة.	المتوسط Median	3	5
	المدى Range	6 – 1	NA
البقيا بدون نكس PFS (أسابيع).	المتوسط Median	**18.5**	**19.58**
	المدى Range	115 – 0	24.64 – 15.9

الاستجابة .RR	استجابة تامة Complete Remission (CR)	5 (10%)	2 (2%)
	استجابة جزئية Partial Remission (PR)	6 (12%)	24 (22%)
	CR + PR	**11 (22%)**	**26 (24%)**
	داء ثابت Stable Disease	21 (42%)	53 (48%)
	داء مترقي Progressive Disease	18 (36%)	32 (28%)
البقيا الكلية OS (أسابيع).	المتوسط Median	**29.86**	**43.92**
	المدى Range	115 – 0	50 – 36.9

من الجدول السابق يمكن أن نلاحظ ما يلي:

جميع المريضات في الدراسة المرجعية تلقين الشوط CT بفاصل 3 أسابيع، في حين تلقت نسبة كبيرة من المريضات في دراستنا الشوط CT الأسبوعي (64% من المريضات).

البقيا بدون نكس، البقيا الكلية، ودرجة الاستجابة في الدراسة المرجعية أفضل بقليل من مقابلاتها في دراستنا ويمكن أن يفسر ذلك كالتالي:

- متوسط عدد الجرعات التي تلقتها المريضات في الدراسات المرجعية 5 أشواط مقابل 3 أشواط (0 – 6) في دراستنا وهذا يعني أن المريضات في الدراسة المرجعية تلقين جرعة أعلى من Topotecan مقارنة بدراستنا.
- الدرجة النسيجية للمريضات في دراستنا تميل لأن تكون أقل تمايزاً وهذا قد يتماشى مع إنذار أسوأ.
- كون معظم المريضات (98%) في دراستنا تلقين Cisplatin بشكل سابق للدخول في الدراسة مقابل فقط 73% من مريضات الدراسة المرجعية، هذا يرجح أن مريضات دراستنا أكثر مقاومة على Cisplatin وذلك قد يقلل من الدور التآزري الملاحظ بين Cisplatin/Topotecan في الزجاج وبالتالي ينقص من فعالية الشوط CT كخط ثاني عند مريضات دراستنا.

الجدول التالي يبين الفروق في التأثيرات الجانبية بين دراستنا وذراع TC من الدراسة المرجعية GOG – 204.

الجدول (9): مقارنة الآثار الجانبية للعلاج Adverse Events by Treatment بين دراستنا والدراسة المرجعية GOG – 204.		
الدراسة المرجعية (N = 111) Grade 3,4	الدراسة الحالية (N = 50) Grade 3,4	الأثر الجانبي Adverse Event.
78 (70%)	28 (56%)	نقص البيض Leukopenia.
39 (35%)	15 (30%)	نقص الصفيحات Thrombocytopenia.
39 (35%)	19 (38%)	فقر الدم Anemia.
9 (8.3%)	10 (20%)	سمية كلوية Renal.
9 (8.3%)	7 (14%)	الغثيان Nausea.
9 (8.3%)	7 (14%)	الإقياء Emesis.

الاستنتاج Conclusion.

الشوط CT فعال في تحسين نسبة الاستجابة RR وإطالة البقيا بدون نكس PFS والبقيا الكلية OS مقارنة مع Cisplatin كمعالجة وحيدة كما يتبين بالمقارنة مع نتائج دراسات عالمية سابقة [28].

التوصيات Recommendations.

- إجراء دراسة أوسع عن فعالية الشوط Cisplatin/Topotecan كخط ثاني تشمل عدد أكبر من المرضى.
- دراسة فعالية الأدوية الهدفية Targeted Therapy ودورها في معالجة سرطانة عنق الرحم المتقدمة موضعياً، الناكسة، والانتقالية.
- دراسة فعالية الشوط Cisplatin/Topotecan كخط أول في علاج سرطان عنق الرحم الانتقالي والمتقدم موضعياً.

References

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009.

2. Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? Nat Rev Cancer 2006; 6:753.

3. Chirenje ZM. HIV and cancer of cervix. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005; 19:269.

4. Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. Gynecologic Oncology 2004; 93:27.

5. ACOG Practice Bulletin no. 109. Cervical cytology screening. Obstetrics and Gynecology 2009; 114:1409.

6. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics and Gynecology 2008; 111:167.

7. Grigsby PW. PET/CT imaging to guide cervical cancer therapy. Future Oncology 2009; 5:953.

8. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2009; 105:103.

9. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2009; 105:107.

10. Schlaerth J, Spiritos N, Carson LF, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy followed by immediate laparoscopy

in women with cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic Oncology 2006; 85:81.

11. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, and Nofech-Mozes S, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? Gynecologic Oncology 2010; 116:28.

12. Eifel PJ, Jhingran A, Levenback CF, et al. Predictive value of proposed subclassification of stages I and II cervical cancer based on clinical tumor diameter. International Journal of Gynecologic Cancer 2009; 19:2.

13. Zanagnolo V, Minig LA, Gadducci A, et al. Surveillance Procedures for patients for cervical carcinoma: a review of the literature. International Journal of Gynecologic Cancer 2009; 19:306.

14. Thomas G, Ali S, Hoebers FJ, et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs. above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. Gynecologic Oncology 2008; 108:317.

15. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a Gynecologic Oncology Group study. International Journal of Radiation Oncology and Biologic Physics 2006; 65:169.

16. Pellegrino A, Vizza E, Fruscio R, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy in patients with stage IB1 cervical cancer: analysis of surgical and oncological outcome. European Journal of Surgical Oncology 2009; 35:98.

17. Ramirez PT, Soliman PT, Schmeler KM, et al. Laparoscopic and robotic techniques for radical hysterectomy in patients with early-stage cervical cancer. Gynecologic Oncology 2008; 110:S21.

18. Bergmark K, Avall-Lundquist E, Dickman PW, et al. Lymphedema and bladder-emptying difficulties after radical hysterectomy for early cervical cancer and among population controls. International Journal of Gynecologic Cancer 2006; 16:1130.

19. Uccella S, Laterza R, Ciravolo G, et al. A comparison of urinary complications following total laparoscopic radical hysterectomy and laparoscopic pelvic lymphadenectomy to open abdominal surgery. Gynecologic Oncology 2007; 107:S147.

20. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic Irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of Radiation Therapy Oncology Group trial (RTOG) 90 – 01. Journal of Clinical Oncology 2004; 22:872.

21. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized Comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 2005; 23:8289.

22. Dueñas-Gonzáles A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by gemcitabine plus cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. Journal of Clinical Oncology 2009; 27:18S.

23. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-

analysis of individual patient data from 18 randomized trials. Journal of Clinical Oncology 2008; 26:5802.

24. Pearcey R, Miao Q, and Kong W, et al. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: results of population-based cohort study. Journal of Clinical Oncology 2007; 25:2383.

25. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, et al. Pelvic Exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. Gynecologic Oncology 2005; 99:153.

26. Vincens C, Dupaigne D, de Tayrac R, et al. Management of pregnant women with advanced cervical cancer. Gynecologie, Obstetrique and Fertilite 2008; 36:365.

27. Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.

28. Harry J. Long III, Brian N, et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin with or without Topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology 2005; 23:21.

29. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in Stage IVB, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology 22:3113-3119, 2004.

30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 2009; 45(2):228-47.

31. (http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html). Accessed on April 2014.

32. (http://www.pathology.med.umich.edu/ gynonc/ bluebook/ appendix/ appen2.html). Accessed on June 2014.

33. DeVita VT, Lawrence TS, and Rosenberg SA. Cancer: Principles and Practice of Oncology (9th Edition) 2011. Pages 1311 – 1330

34. Bradley JM, Michael WS, D. Scott McMeekin, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology 2009; 27 (28).

الملحق (1): معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST).	
تقييم الاستجابة. Response Assessment.	معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة (2009). RECIST Guidelines, Version 1.1, CHOI Criteria (2009).
آفات هدفية Target Lesions.	
استجابة تامة. CR (Complete Response).	اختفاء كل الآفات الهدفية مع النقص في قياس المحور القصير لجميع العقد اللمفاوية المرضية لأقل من 10 مم.
استجابة جزئية. PR (Partial Response).	نقص ≤ 30% في مجموع القطر الأطول للآفة الهدفية مقارنة مع القيمة القاعدية.
داء مترقي. PD (Progressive Disease).	زيادة ≤ 20% وعلى الأقل 5 مم في مجموع القطر الأطول للآفة الهدفية مقارنة بالمجموع الأصغر للقطر الأطول المسجل أو ظهور آفات جديدة مقارنة بتلك المكتشفة سابقاً بواسطة FDG-PET.
داء مستقر. SD (Stable Disease).	لا يقع في أي من تصنيفي الاستجابة الجزئية أو الداء المترقي.
آفات غير هدفية Non-target lesions.	
استجابة تامة. CR (Complete Response).	اختفاء كل الآفات غير الهدفية وعودة سويات الواسمات الورمية إلى القيمة الطبيعية.
استجابة غير تامة، داء مستقر. IR (Incomplete Response), SD (Stable Disease).	بقاء واحدة أو أكثر من الآفات غير الهدفية و/أو ثبات لسويات الواسمات الورمية فوق الحدود الطبيعية.
داء مترقي. PD (Progressive Disease).	ظهور واحدة أو أكثر من الآفات الجديدة أو ترقي واضح. إذا كان المريض لديه داء مقيس، زيادة هامة في الترقي الورمي لبعض الآفات، حتى لو كان هناك داء مستقر أو استجابة جزئية في آفات هدفية أخرى. إذا لم يكن هناك داء مقيس، زيادة في الحمل الورمي الكلي مقارنة بالأهمية مع زيادة مطلوبة لنقول إن الاستجابة جزئية في الداء المقيس (كأن يكون هناك زيادة في كمية الانصباب الجنبي من أثر إلى كبير، أو زيادة في الاصابة اللمفاوية من موضعة إلى معممة).

الملحق (2): معايير السمية للمعهد القومي للسرطان National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) v3.0					
Criteria	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**
Leucocytes	≥ 4,000/µl	3,000 – 3,999/µl	2,000 – 2,999/µl	1,000 – 1,999/µl	< 1,000/µl
Neutrophils	≥ 2,000/µl	1,500 – 1,999/µl	1,000 – 1,499/µl	500 – 999/µl	< 500/µl
Hemoglobin	≥ 11.0 g/dl	10.0 – 10.9 g/dl	8.0 – 9.9 g/dl	6.5 – 7.9 g/dl	< 6.5 g/dl
Platelets	≥ 100,000/µl	75,000 – 99,999/µl	50,000 – 74,999/µl	25,000 – 49,999/µl	< 25,000/µl
Creatinine	Normal	1.1 – 1.5 × N	1.6 – 3.0 × N	3.1 – 6.0 × N	> 6.0 × N
Nausea	None	Mild Normal food intake	Moderate Reduced food intake	Severe No oral food intake	Life-threatening
Vomiting	None	Mild, 1 × /day	2 – 5 × /day	6 – 10 × /day	> 10 × /day, life-threatening

الملحق (3): مؤشر مجموعة الأورام النسائية للحالة العامة GOG Performance Status.		
Activity Level	**Karnofsky Score**	**GOG Score**
فعالية كاملة Fully Active، قادر على الأداء بنفس الطريقة قبل المرض Pre-disease Performance دون أي تحدد Restriction.	100 – 90	**0**
تحدد في النشاط الفيزيائي العنيف Strenuous، لكنه قادر على السير Ambulatory وأداء أعمال خفيفة أو ذات طبيعة تعتمد على الجلوس Sedentary، مثل العمل المنزلي الخفيف والعمل المكتبي.	80 – 70	**1**
قادر على السير Ambulatory وعلى العناية بنفسه Selfcare لكنه غير قادر على أداء أي نشاط يرتبط بالعمل، يمضي أكثر من 50% من وقت صحوه بحالة حركة.	60 – 50	**2**
قادر فقط على قدر بسيط من العناية بنفسه Limited Selfcare، مرتبط بالفراش أو الكرسي أكثر من 50% من وقت صحوه.	40 – 30	**3**
عجز كامل Completely Disabled، لا يستطيع العناية بنفسه مطلقاً، طريح الفراش أو الكرسي.	20 – 10	**4**
متوفى Dead.	0	**5**