

## توموربورد

### انجمن علمی سرطان های زنان ایران

موضوع : سارکومهای رحمی

زمان : پنجشنبه ۲ شهریور ۱۳۹۶

مکان : بیمارستان بهمن

دبیر علمی : دکتر شهرزاد شیخ حسنی، فوق تخصص سرطان های زنان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

سخنرانان : دکتر سهیلا امینی مقدم، دکتر احمد مافی، دکتر مریم رحمانی، دکتر فیروزه هاشمی، دکتر مهرزاد میرزا نیا، دکتر اکرم قهقایی

خلاصه مطالب : دکتر نادره بهتاش

#### لیومیوسارکوم رحم (Uterine Leiomyosarcoma)

- Brandon Seagle 2017 : سارکوم های رحم نادر هستند. ۳-۷٪ بدخیمی های رحم و ۱٪ کل بدخیمی های ژنیکولوژیک را تشکیل می دهند.
- لیومیوسارکومای رحم سرطان اگرسیو با پروگنوز بد - شانس عود حتی در stage های اولیه بالاست.
- فاکتورهای پروگنوستیک : سن - سایز تومور - grade - stage - نوع پاتولوژی
- سایز تومور فاکتور پروگنوستیک مهم است - تمام تلاش در درمان باید برای رسیدن به مارژین منفی جراحی باشد (تومور Cut through نشود)
- Stephanie Ricci 2017 : LMS ۱٪ کل بدخیمی های رحم - ۷۰٪ تمام سارکوم های رحم - پاتولوژی اگرسیو و نسبتاً مقاوم به کموتراپی - incidence : ۱۰۰ هزار / ۰/۳ - بیشتر بعد از ۴۰ سالگی - افزایش ریسک بعد از ۵۰ سالگی - با دیابت و چاقی همراه است - در سیاهپوست دو برابر سفید
- مصرف تاموکسیفن بیش از ۵ سال : افزایش ریسک LMS به میزان ۱۰۰ هزار / ۱۷ (از ۱۰۰ هزار / ۰/۳)
- موتاسیون ژن p53 : ریسک LMS را افزایش می دهد - LMS معمولاً در میومی که قبلاً وجود داشته ایجاد می شود - سابقه رادیاسیون در بچگی موثر است.
- معمولاً LMS نرم تر از لیومیوم است - منظره واضح whorled را ندارد.
- میکروسکوپی : نواحی وسیع هموراژی - نکروز - هسته های آتیپیک - میتوز فراوان  $>15/10$  hpf
- LMS برخلاف لیومیوم خوش خیم شدت با Ki67 - p53 و p16 رنگ می گیرد.
- بوردرهای انفیلتراتیو - نکروز کوآگولاتیو - آتیپی هسته - لیومیوسارکوم را از لیومیوم افتراق می دهد.
- تصمیم گیری تشخیص با حضور پاتولوژیست انکولوژیست زنان در توموربورد مولتی دیسیپلیناری می باشد.
- challenge اصلی افتراق و تشخیص LMS از لیومیوم خوش خیم قبل از عمل است - تشخیص بسیار مهم ولی مشکل است.
- در خانم های پست منوپوز رحم بزرگ - میوم بزرگ مشکوک است.

- در لیومیوم خوش خیم و LMS هر دو : خونریزی ۵۶٪ - بزرگی رحم ۵۲٪ - درد لگنی و فشار ۲۲٪
- تعریف رشد سریع میوم : افزایش cm ۶ در طی ۶-۱۲ ماه
- نه اندازه توده لیومیوم و نه رشد سریع آن هیچکدام ریسک فاکتور بدخیمی نیستند.
- *B.J. Monk 2012 - R. Dossi 2015* : برخلاف کانسر آندومتر که با بیوپسی آندومتر و D&C و خونریزی غیرطبیعی امکان تشخیص در ۹۰-۹۵٪ موارد وجود دارد، در LMS تشخیص پره آپ نداریم. تعداد قابل توجهی با D&C و بیوپسی آندومتر تشخیص داده می شود.
- دقت بیوپسی آندومتر قابل قبول است، بنابراین توصیه می شود پیش از عمل بیوپسی آندومتر (EMB) و یا D&C انجام شود.
- MRI در تشخیص سارکوم بهتر از US و CT است. در افتراق LMS و Contract enhanced ، STUMP ، بیشتر از diffusion weighted دقت دارد.
- *A. Goto 2002* : Serum LDH isoenzyme با Gd. DTPA Contrast enhanced dynamic MRI همراه با diag. : accuracy , npv , ppv , specifi. را در افتراق LMS ut. از لیومیوم دژنره به ۱۰۰٪ می رساند.
- مطالعات در مورد PET در LMS : اندک ولی در تشخیص حتی sensit. ۱۰۰٪ ذکر شده است.
- در حال حاضر بهترین روش تشخیص پره آپ LMS : MRI
- *FIGO Staging 2009* : I - محدود به رحم : ( IB > 5cm - IA ≤ 5cm ) II - تومور ورای رحم در لگن  
I : 76%    II : 60%    III : 45%    IV : 29%    5 yr survival
- مهمترین Survival predictor : Stage در زمان تشخیص
- گایدلاین NCCN : Gold standard درمانی : upfront surgery : Standard of care : rezkesiyon جراحی باید کامل و enbloc باشد. رحم باید کامل و سالم خارج شود - با مارژین های منفی پاتولوژیک (TAH) در بیماری محدود به رحم - در موارد پیشرفته برداشتن تومورها تا رسیدن به No gross residual tumor .
- *National Cancer Data Base (NCDB) 2017* : بهترین درمان موثر best evidenced effective treatment برای LMS : resection جراحی کامل و زود است.
- *D.S. Kapp. 2008 - Rl. Giuntol 2003 - Q. Zivanovic 2012* : بیماری محدود به رحم : هیستریکتومی توتال - شواهد اندکی وجود دارد که برداشتن تخمدان ها (SO) در زنان پره منوپوز و زیر ۵۰ سال survival را بهبود می بخشد.
- *T.W. Kelley 2004* : بعضی ها معتقدند که LMS هورمون receptor positive است و باید تخمدان ها برداشته شوند.
- *MM. Leitao 2003, P. Pautier 2013* : متاستاز هماتوژن است - لذا لنفادنکتومی روتین توصیه نمی شود - در LMS Stage I, II : انسیدانس متاستاز لنف نودها کمتر از ۵٪ است - مشاهده زنجیره لنفاتیک خوب است و لنف نودهای بزرگ باید برداشته شود.
- LN مثبت : survival پایین
- *SEER database 1988-2003* : غالباً اووفورکتومی انجام می شود هر چند که بهبود survival با اووفورکتومی همراه نیست - پس در مراحل اولیه بیماری در زنان جوان می توان تخمدان را حفظ کرد.
- در LMS در موارد محدود بودن تومور در رحم، اووفورکتومی ضرورتی ندارد.
- لنفادنکتومی نیز به نظر نمی رسد benefit درمانی داشته باشد.
- میزان متاستاز لنفاتیک در LMS در گزارشات مختلف ۶/۶ - ۷/۳ - ۹/۱ - ۱۱٪ ذکر شده است.
- بعد از تشخیص LMS بعد از جراحی Chest XR و بررسی متاستاز ریه، شکم و لگن لازم است، حتی انجام PET - CT.
- وقتی بیماری از رحم خارج می شود احتمال بقای دراز مدت با درمان های فعلی پایین است.
- در موارد پیشرفته و عود، درمان قطعی و موثر در LMS وجود ندارد.
- LMS متاستاتیک 5 yr survival با درمان های رایج امروز : ۱۰ - ۱۴٪

- تذکر FDA 2014 در مورد extraction بافت رحمی یا morcellation : در جراحی میومکتومی یا هیستریکتومی بافت داخل شکم نباید تکه تکه و پخش شود. ( در مورد استفاده از morcellator الکترومکانیکال )
- *FDA black box warning* : tissue fragmentation : نباید رخ دهد.
- *S. George 2014* : میوم morcellated : امکان انتشار ۴۴٪ ( در مقابل ۱۲٪ ) لذا OS کم می شود - در گروه morcellated شده سه برابر ریسک عود افزایش می یابد.
- *مطالعات مختلف* : در گروهی که intact removal of uterus داشته اند بهترین survival را گزارش می کنند.
- هیستریکتومی یا میومکتومی cut through منجر به انتشار تومور می شود و outcome بیمار بدتر خواهد بود - لذا درمان جراحی غیر هیستریکتومی یعنی میومکتومی در فیبروم های مشکوک و سمپتوماتیک به خصوص در زنان post-fertility باید بازنگری گردد.
- درمان ادجوانت در LMS در early stage :
- benefit درمان ادجوانت در early LMS : Lack of evidence
- درمان ادجوانت اپتیمال در LMS نان متاستاتیک به علت تاثیر ناچیز : نامعلوم
- نقش کموتراپی و یا رادیوتراپی در مراحل اولیه LMS : نامعلوم
- حتی در موارد محدود به رحم LMS اگرسیو است و ریسک عود ۵۰-۷۱٪ است.
- *G.A. Omura* : GOG راندومایزد کلینیکال ترایال : دوکسوروبیسین بعد از جراحی در stage I, II LMS در مقابل گروه observation : survival benefit مشاهده نشد - در این مطالعه بیماران کارسینوسارکوم هم بودند.
- *مطالعات متعدد* : Gemcitabin + Docetaxel ممکن است مفید باشد.
- *S. Ricci 2013* : stage I, II LMS : دو گروه کمو و رادیاسیون در مقابل observation : اختلاف واضحی در عود مشاهده نشد - البته در گروه کمو شده trend عود کمتر مشاهده شد - کموتراپی OS را بهتر کرد.
- در بیش از نیمی از موارد LMS رسپتور استروژن و پروژسترون وجود دارد - احتمال دارد درمان هورمونی aromatase inhibitor ، فایده درمانی داشته باشد. ( البته در حد تئوری )
- با توجه به کم بودن تعداد بیماران - کم بودن مطالعات - توصیه می شود بیماران برای ورود به کلینیکال ترایال ها تشویق شوند.
- *GOG277 ترایال فاز III* : در LMS مقایسه : مهارکننده آروماتاز 1. doxo + doceta + gemci 2. Observation ± : به علت نتایج ضعیف زودتر از موعد بسته شد.
- *گایدلاین NCCN* در سارکوم رحمی : محدود به رحم یا observation یا کموتراپی ادجوانت را می توان بعد از هیستریکتومی در نظر گرفت.
- *EORTC ترایال فاز III (European Organization of Research and Treatment of Cancer)* : در early stage کارسینوسارکوم - LMS - ESS دو گروه observation و رادیوتراپی : تفاوتی در OS و عود لوکال گزارش نشد.
- *مطالعات محدود prospective* در Early stage سارکوم رحم : با افزودن رادیوتراپی در درمان : survival benefit مشاهده نشد.
- در Advanced LMS یا عود : در موارد resectable : جراحی + کمو در good performance status و در موارد unresectable : پالیاتیو کموتراپی
- مهارکننده های Tyrosine kinase در درمان LMS در کلینیکال ترایال ها نتایجی داشته است.
- *GOG231* : Suritinib (receptor tyrosine kinase inhibitor) در درمان LMS از FDA approval نگرفت.
- Sorafenib (tyrosine kinase inhibitor) : نتایج ناامیدکننده داشته است.
- Pazopanib (multi-targeted inhibitor blocking VEGFR) : تنها targeted agent , approved شده در درمان LMS در مطالعات فاز I , II : No objective response

- Bevacizumab : تریال فاز III : gemci + docetax ± bevaci در درمان خط اولی LMS متاستاتیک advantage نشان نداده است.
- Trabectedin (biologic agent) در LMS رحم در Phase II GOG study در بیماران advanced و یا عود پاسخ: ۱۰٪- در improved PFS : trabect arm مشاهده شد.

### خلاصه LMS

- بشدت نیازمند روش های جدید تشخیصی برای افتراق لیومیوم از لیومیوسارکوم هستیم.
- LMS : سروایوال بد - یکی از بدترین survival در سارکوم های نسج نرم - option های درمانی محدود است - اساس درمان جراحی کامل با مارژین منفی - مهم خارج کردن کامل رحم enblock است. جراحی رادیکال درمان اساسی در مراحل اولیه است - حتی در بیماران fit در advanced و عود، جراحی درمان مناسب است.
- در جراحی morcellate شده پروگنوز بدتر است.
- open power morcellator بخصوص در زنان منوپوز نباید استفاده شود.
- کموتراپی در early stage مورد اختلاف نظر است.
- کموتراپی در advanced stage و عود : option ارجح است.
- در advanced و عود 5 yr survival : کمتر از ۳۰٪ - مورتالیتی rate بالاست و جراحی و درمان های ادجوانت benefit کم دارند.
- targeted تراپی در LMS : Trabectedin - Pazopanib در مرحله تریال های کلینیکی investigation است.
- برای بهبود survival در LMS یافتن روش هایی برای early detection و درمان های novel ، ضروری است.

### کارسینوسارکوم

- مطالعات *Phase III Reed* و *SEER database* و *GOG261, 2012 Koji Matsuo , Cha , 2017 Brandon - Luke Seagle* : تومور نادر - کمتر از ۵٪ سارکوم - شایع ترین سن دهه ۷ - علایم خونریزی و رحم بزرگ - در تشخیص حدود ۳۰٪ متاستاز دوردست و درگیری لنف نود دارند - اکثریت در stage I تشخیص داده می شوند.
- *Koj Matsuo 2017* : تومورهای نادر رحم - اگرسیو - مسئول حدود ۳۰٪ از مرگ های کانسر رحم - تومور متاپلازیک رحم که جز سارکومای آن از جز کارسینوما ایجاد می شود. ( Transvergent differentiation ) - ریسک فاکتورهای آن سن، نژاد، رادیاسیون لگنی، تاموکسیفن
- تاموکسیفن در پستان اثرات ضد استروژنی - در تحریک selective آندومتر ریسک بدخیمی های رحم را افزایش می دهد - شایع ترین بدخیمی شناخته شده در رحم کارسینومای آندومتریویید low grade است. البته همراهی تاموکسیفن با پاتولوژی های high grade قویا وجود دارد.
- ۸٪ کارسینوسارکوم های رحم Tamoxi-related هستند.
- کارسینوسارکومای همراه با تاموکسیفن بیشتر در مراحل اولیه دیده می شود و تهاجم میومترال و متاستاز دوردست کمتری دارند.
- پروگنوز کارسینوسارکوم : poor حتی در stage I - در stage I , II : بقای عمر ۵ ساله: ۵۰-۶۰٪ و در III و IV : ۱۰-۲۰٪ - حتی در stage I شانس متاستاز دوردست و عود بالاست.
- Standard of care : جراحی شامل حداقل BSO + TAH + لنفادنکتومی
- لنفادنکتومی با افزایش survival همراه است. ( در stage I )

- در کارسینوسارکوم محدود به رحم : Adequate surgical staging باید انجام شود حتی برداشتن ۱۵-۲۰ لنف نود.
- کارسینوسارکوم حتی در stage I احتمال عود دوردست دارد لذا درمان سیستمیک بعد از جراحی لازم و مهم است.
- بهترین رژیم ادجوانت کمو در کارسینوسارکوم : carbo + pacli
- جراحی + ادجوانت براکی + مولتی agent کمو : بهترین survival benefit
- با کمو ادجوانت ریسک عود و مرگ کمتر است.
- مطالعه Reed فاز III کارسینوسارکوم : در stage I , II کارسینوسارکوم رادیوتراپی ادجوانت، کنترل لوکال لگن را بهتر کرده ( ۲۴٪ در مقابل ۴۷٪ در گروه observation )
- consensus در مورد رژیم درمانی اپتیمال کمو یا رادیوتراپی نداریم.
- فاکتورهای پروگنوستیک : عمق تهاجم deep invasion که در این موارد رادیوتراپی موثرتر از کموتراپی است - لذا کموتراپی ادجوانت بهتر است با رادیوتراپی همراه شود.

### تاموکسی فن و کانسر آندومتر

- OS .Tamoxifen (selected estrog. recep. modulat.) را در بیماران early B. Ca. و متاستاتیک بهتر می کند.
- 2016 : شایع ترین کانسر زنان در کشورهای developed : کانسر آندومتر  $> 60,000 / yr$
- L.A. Brinton 2013 : exposure به تاموکسیفن در UPSC : ۷/۸٪ EEC : ۲/۴٪
- exposure طولانی به تاموکسیفن : شانس بروز پاتولوژی اگرسینو کانسر آندومتر را افزایش می دهد.
- Bergma , Creasman , Bernstein , Fornander : مصرف تاموکسیفن شانس بروز کانسر آندومتر را ۲-۷ برابر افزایش می دهد.
- B. Fisher 2005 : در تریال راندومایزد Tamoxifen exposure : placebo controlled ریسک ابتلا به کانسر آندومتر ۳/۲۸ برابر افزایش می دهد.
- بیولوژی این امر نامعلوم ولی مجموعه تاثیرات استروژن و overexpression p53 و multidrug resistance gene و سایر فاکتورهای در حال حاضر نامعلوم در بروز و outcome کانسر آندومتر تاثیر می گذارد.
- بیماران B. Ca. بیشتر کانسر آندومتر G<sub>3</sub> یا UPSC و یا کلیسرل مبتلا می شوند.
- Barakat 1994 : ۲۶٪ کانسر های اندومتر بعد از تاموکسیفن هیستولوژی high risk دارند.
- J. Pierce 2017 : زنان با سابقه B. Ca. در خطر افزایش یافته ابتلا به Uterine Papillary Serous Carcinoma (UPSC) هستند.
- UPSC ساب تایپ هیستولوژیک اگرسینو کانسر آندومتر است با شانس بالاتر برای متاستاز دوردست و احتمال بالای عود حتی در مراحل اولیه بیماری
- UPSC ۱۰٪ کانسرهای آندومتر است ولی عامل مرگ در ۳۹٪ مرگ های مربوط به کانسر آندومتر
- 5 yr survival در UPSC بسیار بدتر از کلیسرل و اندومترویوید G<sub>3</sub> است.
- سابقه B. Ca. , survival (OS-PFS) را در بیماران UPSC تغییر نمی دهد.
- مصرف تاموکسیفن survival را در بیماران UPSC تغییر نمی دهد.
- Gerhrig : زنان با B. Ca. که بعدا کانسر آندومتر می گیرند ۲/۶ برابر شانس ابتلا به UPSC دارند. (نسبت به ابتلا به کانسر آندومتر)
- در UPSC (نسبت به مبتلایان کانسر آندومتر) شانس synchron B. Ca. و یا subsequent B. Ca. بیشتر است. (۳/۲٪ vs ۲۵٪)
- در مورد رابطه بین UPSC و hereditary B. & Ov. Synd. مقالات متعدد وجود دارد.
- ۵٪ زنان با UPSC کاریر موتاسیون ژرم لاین تومور ساپرسور BRCA1 و TP53 هستند.
- در بیماران UPSC کاریرژن BRCA1 ۲٪ و در general population ۶٪ صدم درصد است.

- این فرکانس بالای ژنی + تجویز هورمون اساس رابطه کانسر آندومتر و B. Ca. است.
- تمام UPSC ها باید BRCA testing شوند.
- *S.R. Pierc* آنالیز رتروسپکتیو *data* : بروز B. Ca. در مبتلایان UPSC بالاست. (۱۴٪)
- *Gerhig* : بروز B. Ca. در مبتلایان کانسر آندومتر : ۴٪
- *2009 J.P. Geister* : در بررسی حدود ۶۰۰ بیمار B. Ca. : همزمان یا subsequent : UPSC ۲۵٪ EEC : ۳/۲٪
- *2013 B. Long* : در ۵۳ هزار زن با Ut. Ca. : UPSC : B. Ca. ۹/۴٪ - EEC با B. Ca. ۶/۳٪

دکتر نادره بهتاش