

بیا بنشینیم

هر جا که هنر طبابت مورد علاقه باشد،
در آنجا علاقه به انسانیت نیز وجود دارد.
(بقراط)

رادیو آنکولوژی

کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و بورده ۱۴۰۰

DeVita 2019

ترجمه و تلخیص

دکتر ندا محمدی

با همکاری

نگار محمدی

مقدمه مؤلف:

خداوند تبارک و تعالی را شاکرم که توفیق ترجمه فصول منتخب کتاب اصول سرطان و انکولوژی دویتا ۲۰۱۹ را به اینجانب عنایت کرده است.

با توجه به نبود ترجمه کامل این کتاب تا این زمان و از طرفی نیاز دستیاران عزیز رشته رادیوانکولوژی، بر آن شدم تا برای اولین بار، ترجمه کامل و خط به خط از فصول مهم و سوال خیز این کتاب را گردآوری و تألیف کنم تا در جهت آسان تر کردن روند آموزش و رسیدن به موفقیت‌های بیشتر و سریع تر دستیاران عزیز، قدمی هرچند کوچک بردارم.

بدیهی است که هیچ مجموعه‌ای خالی از اشکال نمی‌باشد و باعث امتنان است که همکاران گرامی، اینجانب را با انتقادات و پیشنهادات سازنده خود در جهت ارائه مجموعه‌ای کامل تر در ویرایش‌های بعدی، همراهی بفرمائید.

در پایان لازم است از تلاش‌های خواهر عزیزم خانم دکتر نگار محمدی که در ویرایش این ترجمه نقش بسزایی داشتند و یز خانواده عزیزم که در این مدت صمیمانه مرا همراهی نمودند، سپاسگزاری نمایم. همچنین از مؤسسه رزیدنت‌یار که هدایت کار بنده را تقبل نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

دکتر ندا محمدی

زمستان ۱۳۹۹



رادیوآنکولوژی
سری کاوشگر

۱

رادیوآنکولوژی

مجموعه ترجمه کامل از فصول منتخب جهت فراگیری متخصصین و رزیدنت های محترم



ترجمه و تلخیص: دکتر ندا محمدی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان



رزیدنتیاری
انتشارات و آموزش پزشکی

فهرست

- فصل ۷۷ - کانسر تخمدان ۱۱
- فصل ۷۵ - کانسر رحم (آندومتر) ۶۳
- فصل ۷۴ کانسر سرویکس ۹۱
- فصل ۷۹ - تومورهای بدخیم برست ۱۳۷
- فصل ۶۸ - کانسر مثانه، حالب و لگنچه‌ی کلیه ۲۲۹
- فصل ۷۰ - کانسر پروستات ۲۷۵
- فصل ۷۲ - کانسر تستیس ۳۵۵
- فصل ۴۸ - NSCLC (کانسر ریه) ۳۹۱
- فصل ۴۹ - NSCLC (تومورهای سلول کوچک و نوروآندوکراین ریه) ۴۴۹

هدف ما در رزیدنت یار: پرورش اندیشه‌هاست.

Best Science For Safe Life

DeVita, Hellman, and Rosenberg's

Cancer

Principles & Practice of Oncology

11th edition

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی



۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۰۸

۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۱۶

www.Residenttyar.com

ISBN: 978-622-6874-93-9



786226

874939



کanser تخمدان

فصل ۷۷ Section 77

بروز و اتیولوژی

انجمن کانسر آمریکا و مؤسسه ملی کانسر (NCI) تخمین می‌زنند که در سال ۲۰۱۸، تقریباً ۲۲۲۴۰ مورد جدید کانسر تخمدان و ۱۴۰۷۰ مرگ ناشی از این بیماری وجود دارد. خطر مادام‌العمر برای کانسر اپیتلیال تخمدان، ۱/۳۸٪ یا ۱ در هر ۷۲ زن می‌باشد. این خطر در بین زنان با استعداد ژنتیکی و فامیلی شناخته شده برای این بیماری، بیشتر است. کانسرهای تخمدان از تومورهای اپیتلیال، تومورهای استرومایی طناب جنسی، تومورهای ژرم سل بدخیم، تومورهای غیراختصاصی تخمدان و کانسرهای متاستاتیک به تخمدان تشکیل شده‌اند. تومورهای غیراختصاصی شامل لنفوم و سارکوم، به ترتیب از لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های تخمدان منشأ می‌گیرند. شایع‌ترین تومورهای متاستاتیک تخمدان، کانسرهای لوله فالوپ، آندومتر، سرویکس، برست، آپاندیس، معده و مجرای گوارشی (که تحت عنوان تومور کروکوبگ نامیده می‌شود) می‌باشند. کانسرهای اپیتلیال تخمدان (EOC) شایع‌ترین کانسر تخمدان هستند که تقریباً ۹۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند. این بدخیمی‌ها از

اپیتلیوم Coelomic که تخمدان را محصور می‌کند، ایجاد می‌شوند و منشأ امبریونیک مشترکی با کارسینوم اولیه پریتوتن دارند. شایع‌ترین ساب‌تایپ EOC، ضایعات سرور high-grade است که معمولاً از انتهای فیمبریای لوله فالوپ برمی‌خیزند و در تقریباً ۱۵-۱۰٪ موارد، با موتاسیون در ژن BRCA1 یا BRCA2 مرتبط می‌باشند. اگرچه موقع تشخیص، حساس به کموتراپی هستند اما ظهور مقاومت دارویی اکتسابی، بزرگترین مانع بالینی منجر به عود یا پیشرفت بیماری و در نهایت مرگ در اکثریت قریب به اتفاق بیماران می‌باشد.

اتیولوژی

عوامل خطر EOC شامل سن و سابقه خانوادگی بیماری می‌باشد، در حالی که فاکتورهای محافظتی شامل افزایش پاریتی، استفاده از OCP و سالپنگو-اووفورکتومی می‌باشد. شیردهی، بارداری‌های ناکامل، هیستریکتومی و TL ممکن است اثر حفاظتی ضعیفی داشته باشند. ناباروری در زنان نولی پار می‌تواند در خطر ایجاد کانسر تخمدان نقش داشته باشد. فاکتورهای





سال رخ می‌دهد. جالب اینجاست که در زنان مسن بیش از زنان جوان این احتمال وجود دارد که موقع تشخیص، stage پیشرفته‌تری وجود داشته باشد. در طی سه دهه گذشته، میزان مورتالیتی در زنان زیر ۶۵ سال کاهش یافته است در حالی که این میزان برای زنان بالای ۶۵ سال بیشتر شده است. این تغییر ممکن است در نتیجه افزایش استفاده از OCP در بیماران جوان‌تر و شیفت منحنی بقا به سمت راست باشد.

تعداد اعضای خانواده تحت تأثیر، فاکتور خطر قابل توجهی است. خویشاوندان درجه یک ریسک ۳-۷ برابری دارند و اغلب در آنها بیماری در سنین پایین شروع می‌شود. خطر مادام‌العمر EOC، با موتاسیون ژرم لاین BRCA1 بیش از ۵۰٪ و در موتاسیون ژرم لاین BRCA2 20-12٪ می‌باشد. در بیماران با موتاسیون در ژن‌های ترمیم‌کننده DNA مانند BRIP1، RAD51C و RAD51D، خطرات مادام‌العمر EOC به ترتیب، ۵/۸٪، ۵/۲٪ و ۱۲٪ می‌باشد. تقریباً ۲٪ از کل موارد ممکن است با HNPCC مرتبط باشند که معمولاً از نوع آندومتریئید یا clear cell می‌باشند.

فاکتورهای هورمونی و تولیدمثلی نیز در پاتوژنز EOC نقش دارند، به این صورت که طبق فرضیه تخمک‌گذاری پیوسته، با هر بار ترمیم سطح اپیتلیوم بعد از هر سیکل تخمک‌گذاری، موتاسیون‌های خودبه‌خودی بیشتری رخ می‌دهد. منارک زودرس و

محیطی نیز نقش دارند چون بیشترین شیوع در کشورهای صنعتی گزارش شده است. این موضوع نشان می‌دهد که محصولات فیزیکی یا شیمیایی مورد استفاده در صنعت، ممکن است از عوامل ایجادکننده باشند. هیچ کارسینوژن محیطی خاصی از طریق واژن یا فاکتورهای تغذیه‌ای وارد نمی‌شود. همچنین هیچ شواهدی در مورد نقش وپروس‌ها وجود ندارد.

اپیدمیولوژی

تنوع جغرافیایی گسترده‌ای در بروز EOC وجود دارد، به طوری که بالاترین میزان بروز (> 8 در هر ۱۰۰,۰۰۰) در کشورهای صنعتی آمریکای شمالی و اروپای مرکزی و شرقی می‌باشد. این میزان در آفریقا و آسیا، کمترین (≤ 3 در هر ۱۰۰,۰۰۰) و در آمریکای جنوبی، متوسط (۵/۸ در هر ۱۰۰,۰۰۰) است. جالب است که با مهاجرت از کشورهای با ریت پایین به کشورهای با ریت بالا (به عنوان مثال ژاپن) خطر افزایش می‌یابد. این مشاهدات از این تئوری حمایت می‌کند که کارسینوژن‌هایی که در محیط (مثلاً غذا یا عادات شخصی) وجود دارند می‌توانند در طی تغییر فرهنگی، تغییر یابند. در ایالات متحده، این میزان در میان سفید پوستان بالاترین، در آفریقایی آمریکایی‌ها و آسیایی‌ها، کمترین و در لاتین‌ها، به میزان متوسط می‌باشد.

متوسط سن تشخیص EOC بین ۶۰ تا ۶۴ سال است اما بیش از $\frac{1}{3}$ موارد در بیماران با سن ≤ 65





کانسر تخمدان

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

اپیدمیولوژیک، رابطه معکوس استفاده از OCP و خطر کانسر تخمدان را گزارش کردند. تخمین زده می‌شود که مصرف OCP منجر به پیشگیری از ۳۰۰۰۰ مورد EOC در هر سال می‌شود و در طول نیم‌قرن گذشته، از ۲۰۰,۰۰۰ مورد ابتلا و ۱۰۰,۰۰۰ مرگ جلوگیری کرده است. ضد بارداری‌هایی که فقط حاوی پروژستین هستند، اگرچه کمتر تحت مطالعه قرار گرفتند، اما با کاهش ریسک کانسر تخمدان مرتبط می‌باشند. جالب است که ارتباط HRT با خطر کانسر تخمدان کمتر مشخص و احتمالاً متناقض است. هر چند HRT، ترشح گنادوتروپین‌ها را کاهش می‌دهد اما می‌تواند باعث افزایش تکثیر سلول‌های تخمدان شود.

شرایط خوش خیم ژنیکولوژیک، از جمله آندومتریوز، PCOS و PID نیز در پاتوژنز EOC نقش دارند. EOC می‌تواند در یک میزبان مستعد به ایمپلانت سلول‌های اپیتلیال مولرین اکسفولیاتیو از آندومتر (آندومتریوز) و لوله فالوپ (آندوسالپنژیوز) ایجاد شود. Pearce و همکاران، افزایش خطر کانسر تخمدان سرروز Low-grade، آندومتروئید و clear cell را گزارش کردند. موتاسیون ARID1A در کانسرهای تخمدان مرتبط با آندومتریوز وجود دارد. به علاوه، به دلیل تولید استروژن‌های آندوژن و افزایش آندروژن در زنان مبتلا به PCOS، ریسک کانسر آندومتروئید افزایش می‌یابد. مطالعه CASH، سابقه PCOS را در ۷ بیمار از ۴۷۶ بیمار مبتلا به

منوپوز دیررس نیز با افزایش تعداد تخمک‌گذاری این خطر را افزایش می‌دهند. اگرچه این تئوری توسط برخی از مدل‌های حیوانی پشتیبانی شده است (از جمله به عنوان تخمک‌گذاری یک طرفه که به عنوان Long Island Chicken شناخته می‌شود که در آن کارسینوم تخمدان تنها در تخمدان تخمک‌گذاری شده ایجاد می‌شود) اما به نظر نمی‌رسد تعداد تخمینی سیکل‌های تخمک‌گذاری در بین زنان نابارور و نولی پار برای اندازه‌گیری کامل کارسینوم تخمدان مشاهده شده در جمعیت عمومی به حساب بیاید. به طور جایگزین، فرضیه گنادوتروپین، نشان می‌دهد که LH و FSH می‌توانند به طور مستقیم در پاتوژنز نقش داشته باشند. در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک به نظر می‌رسد ناباروری، یک فاکتور خطر باشد اما بارداری‌های ناکامل (مثلاً سقط خودبه‌خودی و/یا القایی) در برخی از مطالعات (اما نه همه) با کاهش ریسک مرتبط می‌باشد.

از آنجایی که بارداری باعث عدم تخمک‌گذاری و سرکوب ترشح گنادوتروپین‌های هیپوفیز می‌شود، هر دو فرضیه می‌توانند حاوی اجزایی باشند که عامل بیماری هستند. به طور مشابه، چون شیردهی نیز ترشح گنادوتروپین‌های هیپوفیز را سرکوب می‌کند و منجر به عدم تخمک‌گذاری می‌شود، هر دو فرضیه اثر محافظتی شیردهی را پیش‌بینی می‌کنند و در برخی از گزارش‌ها نیز نشان داده شده است. با توجه به تأثیر آن‌ها بر تخمک‌گذاری، تعدادی از مطالعات





تالک در زیرگروه‌های خاص یافتند که شامل زنان پرمنوپوز، زنان پست منوپوز که HRT استفاده می‌کنند و زنان با واریان‌های خاصی از گلوکاتایون S- ترانسفرز M1 و گلوکاتایون S- ترانسفرز T1 می‌باشد.

آناتومی و پاتولوژی

کانسر تخمدان در آدنکس ایجاد می‌شود که شامل تخمدان‌ها، لوله‌های فالوپ، لیگامان پهن و rest‌های امبریولوژیک در لیگامان پهن می‌باشد. سه نوع اصلی کانسرهای تخمدان شامل کانسرهای اپیتلیال، تومورهای ژرم سل بدخیم که از ژرم سل‌های اولیه یا اووسیت‌ها منشأ می‌گیرند و تومورهای استرومال طناب جنسی که از سلول‌های تولیدکننده استروئید که مسئول تغذیه ژرم سل‌ها و اووسیت‌ها هستند، می‌باشند. جالب توجه است که نوع هیستولوژیک بدخیم خاص کانسر تخمدان اهمیت پروگنوستیک کمتری از FIGO Stage، وسعت بیماری باقیمانده بعد از جراحی سیتوریداکتیو و گرید هیستولوژیک دارد. خصوصاً در مورد EOC، گرید هیستولوژیک فاکتور پروگنوستیک مستقل مهمی می‌باشد.

EOC شامل:

(۱) سیست آدنوسارکوم سروز که با psammoma body در بافت‌شناسی و افزایش سطح سرمی CA125 مشخص می‌شود.

EOC در مقایسه با ۲۴ بیمار از ۴۰۸۱ بیمار گروه کنترل گزارش کرد. سرانجام اگرچه PID باعث التهاب کل مجرای تولیدمثلی از جمله سرویکس، آندومتر، لوله فالوپ و تخمدان‌ها می‌شود، اما مطالعات مرتبط با PID و EOC متناقض بوده است. پروسیژرهای ژنیکولوژیک مانند هیستریکتومی و TL با کاهش ریسک کانسر تخمدان تا ۳۰-۴۰٪ مرتبط است که احتمالاً به دلیل قطع مقداری از جریان خون تخمدان‌ها می‌باشد. سالپنگوآوو فورکتومی کاهش دهنده‌ی ریسک (RRSO) برای زنان با موتاسیون‌های BRCA1 و BRCA2 بعد از اتمام باروری، توصیه می‌شود. RRSO این خطر را کاملاً از بین نمی‌برد زیرا هنوز هم ۱/۸-۲٪ خطر ابتلا به کارسینوم پریتونئال اولیه وجود دارد. زنان با موتاسیون‌های BRIP1 و/یا سابقه خانوادگی قوی با وضعیت BRCA1/2 منفی یا وضعیت موتاسیون ناشناخته نیز از RRSO سود می‌برند.

در میان مواجهات محیطی، پودر تالک اخیراً مورد توجه مجدد قرار گرفته است. تالک یک سیلیکات است و اگرچه مدل‌های حیوانی از شواهد کارسینوژن بودن آن حمایت نمی‌کنند اما بعضی متا آنالیزهای اپیدمیولوژیک گزارش کردند که مواجهه ژنیتال با تالک، حدود ۳۵٪ ریسک کانسر تخمدان را افزایش می‌دهد. این نتایج توسط مطالعه بهداشت زنان در سال ۲۰۱۴ حاوی ۶۱۵۷۶ زن پست منوپوز تکذیب شد اما دیگر محققان، ارتباط مثبتی در مواجهه ژنیتال با





کanser تخمدان

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

تمایل به رفتار اگرسیوتر دارند و بدترین پروگنوز را دارند. توجه به این نکته مهم است که همتایان خوش خیم، مرزی و بدخیم در سه نوع تومور اول وجود دارد. ضایعات خوش خیم شامل سیستم آدنوم سروز، سیستم آدنوم موسینوس و آندومتريوم می باشد در حالی که doppelgangerهای بدخیم شامل تومورهای با پتانسیل بدخیمی کم در هر یک

از این زیرگروه‌های بافت‌شناسی می باشد. (جدول

(۷۷-۱)

۲) موسینوس سیستم آدنوکارسینوم که با CA125 مرتبط نمی باشد اما ممکن است CEA تولید کند.

۳) آندومتروئید کارسینوما

۴) کارسینوم تمایز نیافته

۵) کارسینوم clear cell (که با سلول‌های hobnail و هسته coffee bean در بافت‌شناسی، مشخص می شود).

کارسینوم سروز ممکن است high-grade یا Low grade باشد. کارسینوم clear cell و تمایز نیافته

TABLE 77.1

Previous and 2014 World Health Organization Classification of Epithelial Ovarian Tumors

Previous	New (2014)
Previous	New (2014)
SEROUS TUMORS	
<i>Benign type</i>	
Cystadenoma	Cystadenoma
Papillary cystadenoma	Adenofibroma
Surface papilloma	Surface papilloma
Adenofibroma and cystadenofibroma	
<i>Borderline (SBOT)</i>	
Papillary cystic BOT	SBOT/atypical proliferating tumor
Papillary surface BOT	SBOT, micropapillary type/noninvasive, serous low-grade carcinoma
Adenofibromatous and cystadenofibromatous BOT	
<i>Malignant Type</i>	
Adenocarcinoma	Serous low-grade carcinoma
Papillary surface carcinoma	Serous high-grade carcinoma
Adenocarcinofibroma	
MUCINOUS TUMORS	
<i>Benign type</i>	
Cystadenoma	Cystadenoma
Adenofibroma and cystadenofibroma	Adenofibroma
Mucinous cystic tumor with mural nodules	
Mucinous cystic tumor with pseudomyxoma peritonei	
<i>Borderline (MBOT)</i>	
Intestinal type	MBOT/atypical proliferating mucinous tumor
Endocervical type	
<i>Malignant Type</i>	
Adenocarcinoma	Mucinous carcinoma





Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	
ENDOMETRIOID TUMORS	
<i>Benign type</i>	
	Endometriosis cyst
Cystadenoma	Endometrioid cystadenoma
Adenofibroma and cystadenofibroma	Endometrioid cystadenofibroma
<i>Borderline (EBOT)</i>	
Cystic tumor	EBOT/atypical proliferative endometrioid tumor
Adenofibroma and cystadenofibroma	
<i>Malignant Type</i>	
Adenocarcinoma NOS	Endometrioid carcinoma
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	
Malignant Müllerian mixed tumor (carcinosarcoma)	
Adenosarcoma	
Endometrioid stromal sarcoma (low grade)	
Undifferentiated ovarian sarcoma	
CLEAR CELL TUMORS	
<i>Benign type</i>	
Cystadenoma	Cystadenoma
Adenofibroma and cystadenofibroma	
<i>Borderline (KBOT)</i>	
Cystic tumor	CBOT/atypical proliferating clear cell tumor
Adenofibroma and cystadenofibroma	
<i>Malignant Type</i>	
Adenocarcinoma	Clear cell tumor
Adenocarcinofibroma (malignant adenofibroma)	
Transitional cell tumors	
Brenner tumors	
<i>Benign type</i>	
Brenner tumor	Brenner tumor
Metaplastic type	
<i>Borderline</i>	
Borderline Brenner tumor	Borderline Brenner tumor/atypical proliferating Brenner tumor
Proliferative type	
<i>Malignant Type</i>	
Transitional cell carcinoma	
Malignant Brenner tumor	Malignant Brenner tumor
	Seromucinous tumors
	Benign tumors
	Seromucinous cystadenoma
	Seromucinous adenofibroma
	Borderline tumors
	Seromucinous borderline tumor/atypical proliferating seromucinous
	Malignant disease
	Seromucinous carcinoma
SQUAMOUS EPITHELIAL TUMORS	
Mixed epithelial tumors	
Undifferentiated and unclassifiable tumors	
	Undifferentiated carcinoma

SBOT, serous borderline ovarian tumor; BOT, borderline ovarian tumor; MBOT, mucinous borderline ovarian tumor; EBOT, endometrioid borderline ovarian tumor; NOS, not otherwise specified; KBOT, clear cell borderline ovarian tumor; CBOT, cystic



کanser تخمدان

رزیذنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

غربالگری و پیشگیری

CA125

CA125 در سال ۱۹۸۱ توسط Bast و همکاران کشف شد. اگرچه این بیومارکر، تنها بیومارکر تأیید شده FDA آمریکا برای تشخیص کانسر تخمدان می‌باشد اما تنها در حدود ۷۵٪ موارد در نوع سرروز بیان می‌شود. CA125 در نوع موسینوس و دیگر کارسینوم‌های تخمدان، بیان نمی‌شود. هر چند زمانی که این بیماری‌ها به حفره شکمی متاستاز می‌دهند، سطح CA125، به صورت غیرمعمول افزایش می‌یابد اما به اندازه کافی، قابل اعتماد نیست که بتواند بار تومور داخل شکمی را منعکس کند. نقایص CA125 شامل کمبود حساسیت برای تشخیص کانسر تخمدان در مراحل اولیه و وجود این پروتئین به میزان بالا در شرایط ژنیکولوژیک و غیرژنیکولوژیک خوش خیم می‌باشد. به همین دلایل، CA125 تست غربالگری مناسبی برای کانسر تخمدان در جمعیت عمومی نمی‌باشد و جستجو برای بیومارکرهای حساس‌تر، همچنان ادامه دارد. موارد استفاده قابل قبول از CA125 شامل:

- ۱) کمک به تعیین اینکه آیا توده لگنی بدخیم است.
- ۲) کمک به تعیین اینکه آیا کانسر با منشأ اولیه ناشناخته از تخمدان می‌باشد.
- ۳) نظارت بر پاسخ کانسر تخمدان به کموتراپی سیستمیک
- ۴) نظارت بر بیماران تحت درمان کانسر تخمدان که در حال بهبود هستند.

۵) غربالگری کانسر تخمدان در جمعیت‌های پرخطر (مانند بیماران با سابقه خانوادگی قوی یا حاملان موتاسیون BRCA1/2).

تربال غربالگری کانسر پروستات، ربه، کولورکتال و تخمدان (PLCO)

هدف از تربال PLCO این بود که آیا غربالگری در زنان سالم با سن ۷۴-۵۵ سال که هنوز تخمدان‌های خود را دارند، مورتالیتی ناشی از کانسر تخمدان را کاهش می‌دهد. در مجموع ۳۴۲۶۱ زن وارد این تربال شدند و به طور رندوم به دو گروه رندومایز شدند. در یک گروه هیچ مداخله غربالگری انجام نشد و در گروه دیگر سونوگرافی ترانس واژینال + CA125 سالانه چک می‌شد. در کل ۹۰ بیمار با کانسر تخمدان تشخیص داده شدند که ۶۰ نفر (۶۷٪) آن‌ها از طریق غربالگری با سونو و CA125 کشف شدند. با این حال، ۷۲٪ از موارد تشخیص داده شده در غربالگری، کانسرهای تخمدان Late-stage (stage ۳ و ۴) بودند. در هر ۲۰ زن تحت جراحی، فقط ۱ مورد کانسر تخمدان کشف شد. متأسفانه ۱۵٪ از افرادی که تحت جراحی قرار گرفتند دچار عوارض جدی شدند و در نهایت مشخص شد که غربالگری به طور قابل توجهی میزان مرگ و میر ناشی از کانسر تخمدان را کاهش نمی‌دهد. در سال ۲۰۱۲، Moore و همکاران نمونه‌های خون بیماران تربال PLCO را مطالعه کردند و گزارش کردند که تقریباً ۶۲٪ از ۶۵





جلوی آن را بگیرد که منجر به افزایش میزان Cure می‌گردد.

در یک مطالعه غربالگری آینده‌نگر، ۴۰۵۱ زن (سن ۷۴-۵۰ سال) بدون هیچ سابقه‌ی فامیلی کانسر برست یا تخمدان، تحت آزمایش سالانه CA125 خون قرار گرفتند. بر اساس نتایج ROCA، زنان به سه گروه تریاژ شدند: گروه کم خطر که باید تست CA125 را سالانه چک کنند، گروه با خطر متوسط که باید CA125 را سه ماه بعد تکرار می‌کردند و گروه پرخطر که باید سونوگرافی ترانس واژینال و ارجاع به ژنیکولوژیست - انکولوژیست می‌شدند. بر اساس نتایج معاینه بالینی و سونوگرافی، ژنیکولوژیست - انکولوژیست تصمیم می‌گرفت که آیا اقدام به جراحی کند یا نه. میزان متوسط سالانه قرارگیری در گروه intermediate ۵,۸٪ و میزان سالانه ارجاع جهت سونوگرافی ترانس واژینال و مشاوره با ژنیکولوژیست - انکولوژیست ۰,۹٪ بود. در مجموع ۱۰ زن تحت عمل جراحی قرار گرفتند که ۴ مورد کانسر تخمدان مهاجم (۱ نفر Stage IA، دو نفر Stage IC و یک نفر Stage IIB)، ۲ مورد تومورهای تخمدان با پتانسیل بدخیمی کم (هر دو Stage IA)، ۱ مورد کانسر آندومتر Stage I و ۳ مورد تومورهای خوش‌خیم تخمدان، شناسایی شد. ویژگی ۹۹/۹٪ بود. هر چهار زن مبتلا به کانسر تخمدان مهاجم برای حداقل سه سال با مقادیر CA125 سالانه و قبل از افزایش سطح آن در این مطالعه ثبت نام کردند. این

بیماری که داده‌های CA125 موجود در نمونه‌های خون آن‌ها کمتر از یک سال قبل از تشخیص کانسر تخمدان نشان جمع‌آوری شدند، سطح CA125 بالایی داشتند. این دانشمندان، همین نمونه‌های خون را از نظر هفت بیومارکر دیگر بررسی کردند. این مارکرها در تشخیص کانسر تخمدان، حساس‌تر از CA125 به تنهایی نبوده است. در سال ۲۰۱۷، ترايال PLCO توسط Temkin و همکاران به روز شد و نشان داد که هتروژنیسیته هیستولوژیک در این بیماری بر تشخیص و بقا تأثیر می‌گذارد.

الگوریتم ریسک کانسر تخمدان

الگوریتم ریسک کانسر تخمدان (ROCA) برای بهبود حساسیت CA125 در تشخیص EOC، ایجاد شده است. CA125 پایه برای یک زن، به عنوان یک معیار استفاده می‌شود که هرگونه نوسان یا تغییرات در سطح CA125 در طی زمان را بتوان اندازه‌گیری کرد. تخمین ریسک یا ROCA Score، با وارد کردن تغییرات CA125 به یک مدل ریاضی که شامل سن زن می‌باشد، به وجود می‌آید. فرضیه این است که سطح CA125 در زنانی که قرار است در نهایت کانسر تخمدان ایجاد شود، در طی زمان باید به تدریج افزایش یابد در حالی که در شرایط غیر کانسر، انتظار می‌رود سطح CA125 ثابت باشد یا حتی کاهش یابد. از لحاظ تئوری، مانیتور کردن دقیق ROCA Score می‌تواند قبل از انتشار بیماری،





کanser تخمدان

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

از دو تریال، غربالگری کردند و سطح CA125 سرم را در فواصل سه ماهه با ROCA ارزیابی کردند. محققان گزارش کردند که در این جمعیت پرخطر، ارزیابی ROCA هر سه ماه حساسیت بهتر و ویژگی بالاتری نسبت به $CA125 > 35 \text{ U/mL}$ هر ۶ تا ۱۲ ماه برای تشخیص بیماری early-stage دارد.

پیشگیری کانسر تخمدان

استفاده از OCP با کاهش قابل توجه خطر ابتلا به کانسر تخمدان همراه می‌باشد. این خطر با یک سال استفاده، ۱۲-۱۰٪ و با ۵ سال استفاده تقریباً ۵۰٪ کاهش می‌یابد. آنالیز داده‌های CASH نشان داده است که فرمولاسیون با مقادیر بالای پروژستین با خطر کمتر کانسر تخمدان مرتبط است. مطالعه SHARE نشان داد که هیچ تفاوتی در ریسک کانسر تخمدان بین قرص‌های آندروژنیک و غیر آندروژنیک وجود ندارد. زنان با موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 نیز از کاهش ریسک کانسر تخمدان با OCP، سود می‌برند.

برای زنان با موتاسیون‌های ژرم لاین BRCA1/2 و BRIP1 باید RRSO در نظر گرفته شود. زنان با سابقه‌ی فامیلی قوی کانسر تخمدان یا برست که تحت تست ژنتیکی قرار نگرفتند ممکن است حامل یک موتاسیون مضر باشند و در معرض خطر بالاتری از حد متوسط می‌باشند و باید برای RRSO در نظر گرفته شوند. این کار خطر کانسر برست را نیز

نتایج با تریال غربالگری کانسر تخمدان در انگلستان، مطابقت دارد. ویژگی ۹۹/۸٪ گزارش شده در مطالعه انگلستان، مشابه با مطالعه آمریکا بوده است. ارزش اخباری مثبت ۳۷/۵٪ بود. اگرچه ROCA می‌تواند کانسره‌های تخمدان را در مراحل اولیه در جمعیت عمومی تشخیص دهد اما داده‌های بقا هنوز تکامل نیافته اند تا مشخص شود آیا ROCA می‌تواند میزان مورتالیتی ناشی از این بیماری را کاهش دهد.

کرایتریای واجد شرایط بودن برای مطالعه غربالگری کانسر تخمدان فامیلیال در انگلستان (UKFOCSS) شامل ۱۰٪ > خطر مادام‌العمر کانسر تخمدان، سن کمتر از ۳۵ سال و بدون RRSO می‌باشد. در تریال فاز I، Rosenthal و همکاران، نشان دادند که غربالگری با سونوگرافی ترانس واژینال و CA125 سالانه در زنان پرخطر برای کانسر تخمدان و لوله فالوپ، جهت تشخیص بیماری در مراحل اولیه، حساسیت ندارد اما زمانی که بیمار جهت جراحی فرستاده می‌شود می‌تواند باعث بهبود میزان دبالکینگ اپتیمال شود. برای زنان پرخطر که RRSO را به تعویق می‌اندازند، ROCA جایگزین قابل قبولی است چون حساسیت بالا (۹۴/۷٪) و شیفت استیج قابل توجهی (I Stage به II) دارد اگرچه تأثیر آن روی مورتالیتی ناشی از کانسر تخمدان ناشناخته مانده است. Skates و همکاران، ۳۶۹۲ زن پرخطر (موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 یا سابقه خانوادگی قوی کانسر برست یا تخمدان) را





CA125 پایه و یک سونوگرافی ترانس واژینال داشتند و سپس یک گروه تحت RRSO قرار گرفتند و گروه دیگر غربالگری را در فواصل ۳ ماهه با ارزیابی ROCA ادامه دادند. بررسی پاتولوژیک ۹۶۶ نمونه جراحی پروفیلاکتیک، ۴ کانسر preinvasive لوله و ۲۵ کانسر مهاجم لگن شامل تخمدان، لوله فالوپ یا پوشش پریتونئال داخلی بدن را نشان داد. از این کانسرهای لگن، تنها ۱۲ مورد از نظر میکروسکوپیکی تشخیص داده شدند اما همه ۲۰ کانسر، کارسینوم سرورز بودند. به طور کلی، شیوع کانسرهای سرورز لگن در زنان بی‌علامت با موتاسیون‌های BRCA1/2، ۳٫۲٪ و در زنان بدون این موتاسیون‌ها اما با سابقه فامیلی قوی کانسر برست یا تخمدان ۰٫۵٪ بود. جالب است که در بیمارانی که در هنگام خارج کردن تخمدان‌ها، رحمشان نیز برداشته شد، شش کانسر آندومتر یافت شد.

تشخیص

توده آدنکس

اگرچه اکثر بیماران مبتلا به EOC، با بیماری استیج III یا IV تظاهر می‌یابند اما گاهی اوقات، یک زن با توده لگنی در صورت عدم وجود آسیت، کارسینوماتوز و پلورال افیوژن یا دیگر یافته‌های بالینی و رادیوگرافیک بیماری پیشرفته، در نهایت با کارسینوم تخمدان در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند. در تصمیم‌گیری در مورد جراحی یک توده لگنی ایزوله باید موارد زیر را در نظر گرفت: سن بیمار و علائم، یافته‌های معاینه

۷۵-۳۰٪ کاهش می‌دهد. در بیشتر مواقع، RRSO تا سن ۳۵ سال یا زمانی که بچه‌دار شدن، کامل شود (هر کدام زودتر بود) به تعویق می‌افتد. سرانجام تخمین زده می‌شود که حدود ۱۵٪ بیماران با سندرم لینچ در خطر کانسر تخمدان هستند. همچنین این بیماران، ۶۰٪ در معرض خطر ابتلا به کانسر آندومتر در طول زندگی هستند. بنابراین جراحی کاهش خطر شامل هیستریکتومی می‌باشد.

بعد از RRSO، خطر ایجاد کارسینوم سرورز پریتونئال ۱/۷٪ تا ۴/۳٪ می‌باشد که سه علت دارد: rest‌های میکروسکوپیکی تخمدان باقیمانده، کارسینوماتوز مخفی موقع جراحی پروفیلاکتیک و/یا منشأ مولتی فوکال بافت پریتونئال.

تکنیک RRSO و پردازش پاتولوژیک باید شامل موارد زیر باشد: (۱) سالپنگوآوووفورکتومی دوطرفه با خارج کردن تمام لوله فالوپ (۲) بررسی سیتولوژیک واشینگ پریتونئال (۳) بیوپسی‌های رندوم پریتونئال و انتوم به همراه بیوپسی هر ضایعه مشکوک و (۴) برش سریال کل لوله فالوپ و تخمدان‌ها در فواصل ۲ میلی‌متر و بررسی میکروسکوپیکی تمام بخش‌ها. پروتکل 0199 گروه ژنیکولوژی آنکولوژی، یک تریال رندومایز است که زنان پرخطر برای کانسر تخمدان (حاملان موتاسیون BRCA1/2 یا سابقه خانوادگی قوی) را وارد مطالعه کرد. این تریال RRSO را با غربالگری با سونوگرافی ترانس واژینال سریال و CA125 (ROCA) مقایسه کرد. همه بیماران یک





کanser تخمدان

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

خوش‌خیم هستند اما ممکن است منبع درد قابل توجه لگن و حتی ناباروری شوند. تخمدان‌های پلی‌کیستیک حاوی کیست‌های فولیکولی متعدد با هایپرپلازی و لوتئینیزیشن *Theca interna* اطراف کیست‌ها و فولیکول‌های آترتیک می‌باشند. در این شرایط ممکن است تخمدان‌ها ۵-۲ برابر اندازه طبیعی باشند و کپسول ضخیمی داشته باشند. PCOS می‌تواند با ناباروری و دیابت ملیتوس مقاوم به انسولین همراه باشد.

در میان نئوپلاسم‌های مخلوط جامد و کیستیک خوش‌خیم تخمدان، سیست آدنوم سروز، سیست آدنوم موسینوس و کیست‌های درموئید (به عنوان مثال تراتوم کیستیک) می‌باشند. تومورهای جامد خوش‌خیم تخمدان شامل تومور برنز، استروما‌آوری و فیبروم می‌باشند. سندرم Meigs با آسیت، هیدروتوراکس و تومور تخمدان (معمولاً فیبروما) مشخص می‌شود.

سونوگرافی ترانس واژینال، ابزار قدرتمندی است که به فرد اجازه می‌دهد که جامد یا کیستیک بودن توده و ساده یا کمپلکس بودن آن را تعیین کند. در صورت کمپلکس بودن، سونوگرافی ترانس واژینال می‌تواند تعیین کند که این کمپلکس بودن به دلیل سپتا می‌باشد یا *excrecence* و یا اجزاء جامد. سونوگرافی ترانس واژینال می‌تواند با دقت توده را در دو بعد اندازه‌گیری کند و اگر توده به اندازه کافی بزرگ باشد که حالب همان طرف را تحت فشار قرار دهد،

لگن (به عنوان مثال توده ندولار فیکس و محکم در مقابل توده متحرک، نرم و صاف)، آنالیز بیوشیمیایی (مثلاً CA125)، شکل توده لگنی در سونوگرافی ترانس واژینال و سابقه خانوادگی کانسر برست یا تخمدان یا سندرم لینچ.

تشخیص افتراقی‌های توده آدنکس شامل شرایطی است که ساختارهای مجاور را درگیر می‌کند. هیدروسالپنکس و کیست‌های اطراف لوله که از لوله فالوپ منشأ می‌گیرند به صورت ضایعات کیستیک تظاهر می‌یابند در حالی که بارداری اکتوپیک و نئوپلاسم‌های لوله، نمونه‌هایی از توده‌های جامد هستند. آبسه‌های *Tubo-Ovarian* می‌توانند هم اجزای جامد و هم کیستیک داشته باشند. حاملگی داخل رحمی در یک رحم دوشاخ به صورت ضایعه آدنکس کیستیک به دلیل وجود کیسه آمنیوتیک پر از مایع، تظاهر می‌یابد. در حالی که میوم رحمی پدانکوله می‌تواند به صورت یک توده جامد در آدنکس ظاهر شود. کولون سیگموئید متسع، ظاهر توده کیستیک را نشان می‌دهد در حالی که دیورتیکولیت یا کانسر کولون اولیه ممکن است با تومور تخمدانی جامد اشتباه گرفته شود. در نهایت، مثانه متسع یا کلیه لگنی هیدروپیک می‌تواند ویژگی‌های یک توده آدنکسال کیستیک را به خود اختصاص دهد.

از شایع‌ترین توده‌های خوش‌خیم تخمدان، کیست‌های فانکشنال هستند (مانند جسم زرد، فولیکولار و *Theca Lutein*). کیست‌های آندومتریتیک اگرچه





گایدلاین‌هایی را تهیه کردند که به پزشکان عمومی و ژنیکولوژیست‌های جنرال کمک کند تا در صورت نیاز بیمار را به ژنیکولوژیست - آنکولوژیست ارجاع دهند. ژنیکولوژیست‌ها توصیه می‌کنند که معاینه لگنی و تصویربرداری متناسب با علائمی که بیمار نشان می‌دهد و یا یافته‌های معاینه فیزیکی، انجام شود. برای زنان پرمنوپوز با توده لگنی مشکوک، ارجاع به ژنیکولوژیست - آنکولوژیست در موارد زیر باید انجام شود: $CA125 > 200$ U/mL، آسیت، متاستازهای شکمی یا دوردست یا ≥ 1 نفر از خویشاوندان درجه یک مبتلا به کانسر برست یا تخمدان. برای زنان پست منوپوز با توده لگنی نگران‌کننده، در این موارد باید مشاوره در نظر گرفته شود: هرگونه افزایش CA125، آسیت، ندولاریتی یا تحرک محدود، شواهد متاستاز یا سابقه کانسر برست یا تخمدان در یکی از خویشاوندان درجه یک.

پروتئین اپیدیدیمیس انسانی ۴ (HE4)

HE4 محصول ژن WFDC2 (HE4) است و در بیماران مبتلا به کانسر تخمدان، بیش از حد بیان می‌شود. Peak و همکاران، اهمیت پروگنوستیک HE4 را در ۴۵ زن مبتلا به کانسر تخمدان بررسی کردند. سطح سرمی بالای HE4 با بیماری پیشرفته و هیستولوژی سرور، مرتبط است. متوسط PFS برای زنان با HE4 بالا، ۲۰/۱ ماه و برای زنان با HE4 نرمال، ۲۴/۲ ماه بوده است.

هیدرونفروز و/ یا هیدروپیورتر ممکن است مشاهده شود. سونوگرافی همچنان می‌تواند وجود آسیت در لگن را نیز نشان دهد.

از CT و/ یا MRI نیز می‌توان برای ارزیابی توده لگن استفاده کرد اما همیشه ضروری نیست. خصوصاً اگر طبق علائم بیمار، نیاز به یک مداخله جراحی فوری باشد. با این حال، بسیاری از پزشکان، در صورت شک متوسط تا بالا به بدخیمی، برای جستجوی علائم omental cake یا کارسینوماتوز، به طور روتین CT یا MRI را نسخه می‌کنند. پاراستز تحت گاید سونوگرافی یا CT می‌تواند نفخ قابل توجه را تسکین دهد و آنالیز سیتولوژیک مایع می‌تواند تشخیص آسیت بدخیم را اثبات کند. سیتولوژی منفی کاذب در کانسر تخمدان ممکن است در اثر پروتکل آزمایشگاهی ساب‌اپتیمال در آماده‌سازی بلوک‌های سلولی باشد.

شرایطی که نگرانی از بدخیمی را افزایش می‌دهد شامل بیماری دوطرفه، توده‌های کمپلکس با شواهد سونوگرافیک مناطق جامد، سپتوم‌های ضخیم و/ یا ندول‌های جداری، توده‌های کمپلکس پایدار یا بزرگ شونده در بیماران پرمنوپوز، توده‌های کمپلکس با هر سایزی در بیماران پست منوپوز، توده‌های همراه با افزایش تومور مارکرها و نهایتاً توده‌های علامتدار (درد یا ناراحتی لگنی، ترشحات واضح واژن، اثرات مثانه و/ یا گوارشی) می‌باشد.

برای کمک به ارزیابی و تریاژ یک توده لگنی کمپلکس، در سال ۲۰۰۲، ACOG و SGO،





کanser تخمدان

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

تخمدان کاهش می‌یابد) و پره‌آلبومین (در تومورهای تخمدان کاهش می‌یابد). از ویژگی‌های مهم این آزمایش خون می‌توان به توانایی آن در شناسایی انواع مختلف کانسر تخمدان اشاره کرد (نه تنها کانسر سرروز)، همچنین در تشخیص کانسر تخمدان در مراحل اولیه و پیشرفته عملکرد خوبی دارد و می‌تواند کانسرهای غیرتخمدانی را شناسایی کند و یک اسکور ترکیبی ارائه می‌دهد که بسته به وضعیت منوپوز بیمار، اسکور ۱ تا ۱۰ می‌گیرد. اسکور غیرطبیعی برای زنان پرمنوپوز < 5 و برای زنان پست منوپوز $> 4/4$ است. آزمایش خون تنها برای تریاژ بیمار با توده لگنی که باید تحت عمل جراحی قرار گیرد، ایجاد شده است. OVA1 به عنوان تست غربالگری، تأیید نشده است.

در یک مطالعه بیش از ۵۰۰ زن با توده لگنی، Ueland و همکاران گزارش کردند که ترکیب تست OVA1 و ارزیابی پزشک، می‌تواند به راحتی کانسرهایی را که در ارزیابی پزشک به تنهایی miss شده‌اند و نیز ۷۶٪ کانسرهایی که با تست CA125 به تنهایی miss شدند را شناسایی کند. سپس Bristow و همکاران یک تریال آینده‌نگر را طراحی کردند تا اثربخشی OVA1 را در بین زنان تحت عمل جراحی به خاطر توده آدنکس، در شناسایی بدخیمی تخمدان در مقایسه با ارزیابی کلینیکی و CA125 تأیید کنند. در این مطالعه، ۴۹۴ بیمار وارد شدند و نشان داده شد که OVA1، حساسیت بالاتر (۹۵/۷٪)

الگوریتم خطر بدخیمی تخمدان: CA125 و HE4

تست الگوریتم خطر بدخیمی تخمدان (ROMA) از دو بیومارکر سرمی برای تشخیص کانسر تخمدان (CA125 و HE4) استفاده می‌کند. این تست تشخیصی نباید با ROCA اشتباه گرفته شود. در یک مطالعه آینده‌نگر در ۴۷۲ بیمار با توده لگنی، Moore و همکاران گزارش کردند که ۳۸۳ زن با بیماری خوش‌خیم تشخیص داده شدند و ۸۹ زن مبتلا به کانسر بودند. این تست در تشخیص کانسر تخمدان، حساسیت ۹۳/۸٪ دارد. در سال ۲۰۱۱، ROMA (CA125 و HE4) مورد تأیید FDA قرار گرفت و باید برای زنان با توده لگنی در تریاژ قبل از عمل و نه به عنوان غربالگری کانسر تخمدان استفاده شود. هیچ مقایسه‌ی head-to-head بین دو تست انجام نگردید و بنابراین مشخص نیست که کدام یک بهتر از دیگری است.

OVA1 و OVA2

OVA1 اولین آزمایش خون تأیید شده توسط FDA برای کمک به تریاژ یک توده آدنکسال بوده است. OVA1 یک شاخص چندمتغیره است که پنج بیومارکر را ارزیابی می‌کند: CA125 (به طور معمول در کانسرهای تخمدان سرروز high-grade افزایش می‌یابد)، آپولیپوپروتئین A₁ (در تومورهای تخمدان کاهش می‌یابد)، β 2-میکروگلوبولین (در تومورهای تخمدان افزایش می‌یابد)، ترانسفرین (در تومورهای





برخی دیگر ممکن است با کاهش وزن غیر قابل توجه تظاهر یابند که علت آن، کاهش مصرف غذا به دلیل فشار داخل شکمی روی معده و روده می‌باشد و علائم انسدادی، پایین بردن وعده غذایی را سخت می‌کند. از دست دادن اشتها در این موارد شایع است. سرانجام برخی از بیماران با کوتاه شدن تنفس مراجعه می‌کنند که علت آن پلورال افیوژن بدخیم می‌باشد، هرچند ممکن است تشخیص کارسینوم همزمان با وقوع یک حادثه ترومبوآمبولیک باشد. رودولف ویرشو، پزشک برجسته آلمانی تریاد افزایش انعقادپذیری، استاز یا تلاطم جریان خون و آسیب آندوتلیال را پیشنهاد کرد که همه این‌ها با بدخیمی مرتبط هستند و می‌توانند اتیولوژی آمبولی ریه را نشان دهند.

تصمیم‌گیری در مورد کشف یک بیمار با کارسینوماتوز با منشأ احتمالی آدنکس تنها توسط ژنیکولوژیست - آنکولوژیست اتخاذ می‌شود. ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای و PS بیمار قبل از عمل، ضروری است. قبل از عمل باید آلبومین و پره‌آلبومین سرم، CBC diff، پانل متابولیک، پانل انعقادی، تست‌های عملکرد کبد، گروه خونی و غربالگری برای آنتی‌بادی، CA125 و آنالیز ادرار با کشت چک شود. قبل از عمل یک همکاری چند رشته‌ای ژنیکولوژیست - آنکولوژیست، پزشک مراقبت‌های اولیه بیمار و سایر پزشکان فوق تخصص (مانند کاردیولوژیست) نیاز می‌باشد. بررسی همه فیلم‌ها با رادیولوژیست می‌تواند مفید باشد.

و ارزش اخباری منفی (۰/۹۸/۱) نسبت به ارزیابی بالینی و CA125 داشته است. اخیراً برای افزایش ویژگی، الگوریتمی استفاده شده است که از FSH و HE4 به جای β_2 -میکروگلوبولین و پره‌آلبومین استفاده می‌کند. CA125 II، آپولیپوپروتئین A₁ و ترانسفرین در این تست نسل دوم به نام OVA2 یا Overa باقی مانده‌اند. از OVA2 Cutoff point ۵ استفاده می‌کند و برای تعیین وضعیت منوپوز بیمار نیازی به پزشک نمی‌باشد. OVA2 در ۲۱ مارس ۲۰۱۶، توسط FDA بیان شد.

تظاهرات و ارزیابی بیماری پیشرفته

شایع‌ترین علائم کانسر تخمدان به ترتیب، تورم شکم، درد شکم، دیس‌پپسی، تکرر ادرار و تغییر وزن می‌باشد. متأسفانه وجود هر یک از این علائم اغلب نشان‌دهنده بیماری پیشرفته است. شک بالا از طرف پزشک در یک خانم ۷۰-۴۰ سال با علائم گوارشی پایدار می‌تواند منجر به مداخله زودهنگام شود. مسأله این است که بیشتر شکایات غیراختصاصی شکم و لگن، بدخیم نیستند و درخواست CT اسکن در هر زن با تشخیص احتمالی IBS، مقرون به صرفه نمی‌باشد.

علاوه بر نفخ شکم ناشی از آسیت بدخیم، بسیاری از زنان مبتلا به کانسر تخمدان اختلال گوارشی قابل توجهی را تجربه خواهند کرد و ممکن است با علائم و نشانه‌های انسداد نسبی روده کوچک، تظاهر یابند.





یا سودومیگزوما پریتونی ناشی از پارگی نفوپلاسم آپاندیس، در تشخیص افتراقی گنجانده خواهند شد.

Staging

FIGO یک سیستم استیجینگ را برای EOC طراحی کرد که در تاریخ ۱ ژانویه ۲۰۱۴ منتشر شد. از آنجا که هیچ علامت اولیه قابل اعتمادی وجود ندارد و نیز هیچ تست غربالگری معتبری برای آن در دسترس نیست، بیشتر زنان مبتلا به EOC با بیماری مرحله پیشرفته، معمولاً استیج IIIc (به عنوان مثال گسترش شکمی با ضایعات با قطر $< 2\text{ cm}$)، تظاهر می‌یابند. این وضعیت معمولاً حتی دلسرد کننده‌تر است و دپوزیت‌های متاستاتیک، گهگاه بسیار بزرگ بوده و از طریق شکم یا لگن به ارگان‌ها و ساختارهای متعدد می‌چسبند. امنیت معمولاً به طور گسترده درگیر می‌شود. بنابراین در لاپاراتومی، تظاهرات ممکن است در ابتدا ناامیدکننده به نظر برسد. اگر تصویربرداری و معاینات فیزیکی قبل از عمل نشان می‌دهد که احتمال رزکشن کامل بالاست (به عنوان مثال RO یا بدون باقیمانده gross) باید جراحی سایتوریداکتیو اولیه انجام شود. (جدول ۲-۷)

متاستازهای متعدد پارانشیم کبد، آدنوپاتی وسیع سوپرارنال، بیماری پورتاهپاتیس، متاستازهای استخوانی، توده‌های ریوی و دیگر متاستازهای خارج شکمی، کنتر اندیکاسیون نسبی سایتوریداکشن اولیه هستند. چنین بیمارانی باید با کموتراپی نفوادیوانت درمان شوند و سپس در صورت پاسخ رادیولوژیک، بیوشیمیایی و/یا فیزیکی سایتوریداکشن Interval انجام شود. با این حال، در صورت ادامه درمان با جراحی ابتدا باید سوء تغذیه، آنمی، کوآگولوپاتی و اختلالات الکترولیتی اصلاح شود. علاوه بر این، در صورت وجود UTI باید درمان انجام شود. همچنین توراسنتز قبل از عمل برای ارزیابی پلورال افیوژن و تعبیه فیلتر IVC برای هر بیمار با ترومبوز ممکن است لازم باشد.

وقتی تصویر بالینی نامشخص است، ترکیب PET و CT یا حتی لاپاراسکوپی تشخیصی می‌تواند استفاده شود تا مشخص شود که آیا می‌توان تمام توده gross را با حداقل موربیدیتی حوالی عمل، رزکت کرد. به دلیل خطرات آسیب ناخواسته‌ی روده و انتشار تومور در امتداد port track، در موارد کارسینوماتوز وسیع و آسیت بدخیم با حجم زیاد باید از انجام لاپاراسکوپی خودداری کرد. گاهی اوقات، توبرکلوز داخل شکمی



TABLE 77.2

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Staging of Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (FIGO 2014 versus FIGO 1988; differences appear in bold)

FIGO (1988)	FIGO (2014)
I: tumor confined to the ovaries	I: tumor confined to the ovaries or tube(s)
IA: tumor confined to 1 ovary (capsule intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IA: tumor confined to 1 ovary or tube (capsule intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology
IB: tumor involves both ovaries (capsule intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IB: tumor involves both ovaries or tubes (capsule intact), no tumor on the ovarian or tubal surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology
IC: tumor limited to 1 or both ovaries together with one of the following: capsule rupture; tumor on ovarian surface; malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IC: tumor limited to 1 or both ovaries or tube(s) together with 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> ■ IC1: capsule rupture intraoperatively ■ IC2: capsule rupture preoperatively or tumor on ovarian or tubal surface ■ IC3: malignant cells in the ascites or peritoneal cytology
II: tumor in 1 or both ovaries with pelvic involvement	II: tumor in 1 or both ovaries or tube(s) with pelvic involvement or primary peritoneal carcinoma
IIA: extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tube(s); no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IIA: extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tube(s) and/or ovary(ies)
IIB: extension to other pelvic tissue; no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IIB: extension to other pelvic intraperitoneal tissue
IIC: IIA or IIB plus malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	
III: tumor in 1 or both ovaries with microscopic extrapelvic peritoneal metastases and/or regional lymph node metastases	III: tumor in 1 or both ovaries or tube(s) or primary peritoneal carcinoma with cytologically or histologically verified peritoneal metastases outside the pelvis and/or retroperitoneal lymph node metastases
IIIA: microscopic extrapelvic peritoneal metastases	IIIA1: positive retroperitoneal lymph nodes only (verified cytologically or histologically) <ul style="list-style-type: none"> ■ IIIA1(i): metastases, maximum diameter 10 mm ■ IIIA1(ii): metastases, maximum diameter .10 mm IIIA2: microscopic extrapelvic peritoneal metastases with or without positive retroperitoneal lymph nodes
IIIB: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases of up to 2 cm	IIIB: macroscopic peritoneal pelvic metastases of up to 2 cm, with or without retroperitoneal lymph node metastases (including the capsule of the liver/spleen but excluding parenchymatous metastasis)
IIIC: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases larger than 2 cm and/or regional lymph node metastases	IIIC: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases larger than 2 cm with or without retroperitoneal lymph node metastases (including capsule of the liver/spleen but excluding parenchymatous metastases)
IV: distant metastases excluding peritoneal metastases	IV: distant metastasis excluding peritoneal metastases
	IVA: pleural effusion with positive cytology
	IVB: parenchymatous metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph node metastases and extra-abdominal lymph node metastases)



TABLE 77.2

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Staging of Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer (FIGO 2014 versus FIGO 1988; differences appear in bold)

FIGO (1988)	FIGO (2014)
I: tumor confined to the ovaries	I: tumor confined to the ovaries or tube(s)
IA: tumor confined to 1 ovary (capsule intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IA: tumor confined to 1 ovary or tube (capsule intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology
IB: tumor involves both ovaries (capsule intact), no tumor on ovarian surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IB: tumor involves both ovaries or tubes (capsule intact), no tumor on the ovarian or tubal surface, no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology
IC: tumor limited to 1 or both ovaries together with one of the following: capsule rupture; tumor on ovarian surface; malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IC: tumor limited to 1 or both ovaries or tube(s) together with 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> ■ IC1: capsule rupture intraoperatively ■ IC2: capsule rupture preoperatively or tumor on ovarian or tubal surface ■ IC3: malignant cells in the ascites or peritoneal cytology
II: tumor in 1 or both ovaries with pelvic involvement	II: tumor in 1 or both ovaries or tube(s) with pelvic involvement or primary peritoneal carcinoma
IIA: extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tube(s); no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IIA: extension and/or implant on uterus and/or Fallopian tube(s) and/or ovary(ies)
IIB: extension to other pelvic tissue; no malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	IIB: extension to other pelvic intraperitoneal tissue
IIC: IIA or IIB plus malignant cells in the ascites or peritoneal cytology	
III: tumor in 1 or both ovaries with microscopic extrapelvic peritoneal metastases and/or regional lymph node metastases	III: tumor in 1 or both ovaries or tube(s) or primary peritoneal carcinoma with cytologically or histologically verified peritoneal metastases outside the pelvis and/or retroperitoneal lymph node metastases
IIIA: microscopic extrapelvic peritoneal metastases	IIIA1: positive retroperitoneal lymph nodes only (verified cytologically or histologically) <ul style="list-style-type: none"> ■ IIIA1(i): metastases, maximum diameter 10 mm ■ IIIA1(ii): metastases, maximum diameter .10 mm
	IIIA2: microscopic extrapelvic peritoneal metastases with or without positive retroperitoneal lymph nodes
IIIB: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases of up to 2 cm	IIIB: macroscopic peritoneal pelvic metastases of up to 2 cm, with or without retroperitoneal lymph node metastases (including the capsule of the liver/spleen but excluding parenchymatous metastasis)
IIIC: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases larger than 2 cm and/or regional lymph node metastases	IIIC: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases larger than 2 cm with or without retroperitoneal lymph node metastases (including capsule of the liver/spleen but excluding parenchymatous metastases)
IV: distant metastases excluding peritoneal metastases	IV: distant metastasis excluding peritoneal metastases
	IVA: pleural effusion with positive cytology
	IVB: parenchymatous metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph node metastases and extra-abdominal lymph node metastases)

In the uncommon event that a seemingly isolated pelvic mass suspicious for ovarian carcinoma is discovered, it is the obligation of the surgeon to remove it, ensuring it remains intact, and if intraoperative rapid mandatory



نشندند، کموتراپی اندیکاسیون دارد. پروتکل GOG 157، تعداد سیکل‌های کموتراپی پلاتینوم - پکلی تاکسل ادجوانت را در زنان با کانسر تخمدان مرحله اولیه که تحت استیجینگ کامل جراحی قرار گرفتند، مورد مطالعه قرار داد تا اثر آن را روی میزان عود تعیین کرده و توکسیسیتی‌ها را مقایسه کند. در مدت ۶/۸ سال پیگیری، میزان عود برای شش سیکل کموتراپی ادجوانت، ۲۴٪ کمتر از سه سیکل بود و میزان مرگ و میر کلی در هر دو بازو مشابه بود. نورو توکسیسیتی گرید ۳ یا ۴ در ۴ بیمار از ۲۱۱ بیمار (۲٪) در رژیم سه سیکل کموتراپی و ۲۴ بیمار از ۲۱۲ نفر (۱۱٪) در رژیم شش سیکل کموتراپی دیده شد. همچنین شش سیکل کموتراپی باعث آنمی شدیدتر و گرانولوسیتوپنی گردید. برای کارسینوم تخمدان پرخطر در مراحل اولیه، این تراپال، عملی می‌باشد چون نشان داد که شش سیکل کموتراپی ادجوانت با توکسیسیتی بالاتر مرتبط است و میزان عود را در این جمعیت به طور قابل توجهی تغییر نمی‌دهد.

گایدلاین‌های NCCN برای کانسر تخمدان در وب سایت WWW.NCCN.ORG موجود است. در سال ۲۰۱۳، Bristow و همکاران یک مطالعه SEER در کالیفرنیا انجام دادند و نشان دادند که بیشتر زنان با کانسر تخمدان، توسط جراحانی تحت عمل قرار می‌گیرند که برای انجام آن نوع عمل، آموزش دیده‌اند و استیجینگ کامل بیمار را انجام می‌دهند.

در موارد غیرمعمول که یک توده لگنی به ظاهر ایزوله با شک به کارسینوم تخمدان وجود دارد، وظیفه جراح است که آن را خارج کند و اطمینان حاصل شود که دست نخورده (intact) باقی مانده است و اگر آنالیز frozen section حین عمل از نظر کارسینوم مثبت بود، staging جراحی ضروری است. تا ۳۰٪ کانسرهای تخمدان با Stage I کلینیکی بر اساس استیجینگ جراحی upstage می‌شوند. این استیجینگ شامل TAH، BSO، امنتکتومی کامل، لنفادنکتومی لگنی و پارا آئورت دوطرفه، بیوپسی‌های پریتونن و شستشوی لگنی هر ۴ کوآدران می‌باشد. جالب اینجاست که بسیاری از موارد، به دلیل متاستازهای مخفی لنفونود پارا آئورت که بعد از استیجینگ جراحی و توسط پاتولوژیست شناسایی شدند، upstage شدند.

درمان بر اساس stage

کانسر تخمدان اپیتلیال مرحله اولیه

(FIGO Stage I)

متأسفانه تنها ۱۰٪ بیماران مبتلا به EOC با بیماری مراحل اولیه (مثلاً Stage I) تظاهر می‌یابند. برای زنان مبتلا به کانسر تخمدان غیر از clear-cell: IB یا Stage IA و گرید ۱ یا ۲ به شرط آنکه تحت استیجینگ کامل جراحی قرار گرفته باشند، کموتراپی ادجوانت نیاز نمی‌باشد. برای دیگر بیماران مراحل اولیه (مثلاً Stage IC یا گرید ۳ یا هرگونه clear cell) و همچنین بیمارانی که به طریقه جراحی، stage





کانسر تخمدان

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

فعال در حال تقسیم دارند، بنابراین تمایل دارند که به اکثر عوامل آنتی نئوپلاستیک که اختصاصی سیکل سلولی هستند، مقاوم باشند. در نتیجه، عود دیررس در این نوع تومورها، شایع است. مطالعه ROBOT بزرگترین مجموعه داده‌ها را از تومورهای مرزی تخمدان دارد. عود در $7/8\%$ بیماران و پروگرشن به صورت کارسینوم مهاجم در 30% موارد ریلپس رخ می‌دهد. استیجینگ جراحی ناکامل، تومور باقیمانده، جراحی حفظ باروری و FIGO Stage با PFS کوتاه‌تر مرتبط هستند. هیچ تفاوتی برای لاپاراتومی در برابر لاپاراسکوپی یا استفاده از کموتراپی ادجوانت دیده نشد. مورتالیتی $4/5\%$ بود.

■ تومورهای ژرم سل بدخیم تخمدان حدود 5% کل بدخیمی‌های تخمدان را تشکیل می‌دهند و سن متوسط بروز آن‌ها ۱۹-۲۱ سال می‌باشد. آن‌ها تقریباً همیشه یک طرفه هستند و کلاً حساس به کموتراپی می‌باشند. به همین دلیل، جراحی حفظ باروری همیشه یک گزینه برای این بیماری می‌باشد، حتی زمانی که متاستاز وجود داشته باشد. زیرگروه‌های مختلف شامل:

- ✓ دیس ژرمینوم حساس به رادیاسیون که در 10% موارد دوطرفه است و LDH و ALP تولید می‌کند و با انفیلتراسیون لنفوسیتی مشخص می‌شود.
- ✓ تومور کیسه زرده که به صورت هماتوژن گسترش می‌یابد و α -FP تولید می‌کند و با اجسام Schiller-Duval در بافت‌شناسی مشخص می‌شود.

و در صورت انتشار تومور از طریق حفره شکم، تمام بیماری قابل مشاهده باید به طور کامل خارج شود. جای تأسف دارد چون تنها $1/3$ بیماران مورد مطالعه توسط ژنیکولوژیست - انکولوژیست که جراحان High-volume در نظر گرفته می‌شوند، درمان شدند. جراحان High-volume، جراحانی هستند که در مرکزی که بیش از ۲۰ مورد در هر سال را درمان می‌کنند، آن‌ها بیش از ۱۵-۱۰ مورد در هر سال درمان می‌کنند. این مطالعه نشان داد که بیماران با استیج I و II بیماری که طبق گایدلاین‌های NCCN درمان نشدند، میزان بقای بدتری نسبت به بیمارانی دارند که طبق گایدلاین درمان شدند. بقا همچنین برای بیماران با کانسره‌های مرحله پیشرفته، بدتر بوده است.

تومورهای نادر و ناشایع تخمدان

■ تومورهایی که پتانسیل بدخیمی کمی دارند و تومورهای مرزی نیز نامیده می‌شوند به سه دسته سرروز، موسینوس یا آندومتروئید تقسیم می‌شوند. معمولاً در زنان در سنین باروری و زنان میانسال دیده می‌شوند. برای زنانی که بچه‌دار شدنشان کامل نشده است، می‌توان جراحی حفظ باروری انجام داد. در غیر این صورت، آدنکسکتومی دوطرفه در این بیماری، curative است. بیماری پیشرفته با ایمپلانت‌های امنوم و پریتونئال تهاجمی یا غیرتهاجمی تظاهر می‌یابد. از آنجا که این تومورها تعداد کمی سلول





A (و گاهی اینهیبین B) می‌تواند در تشخیص GCT قبل از عمل کمک کند و همچنین برای مانیتور کردن بیماران برای عود نیز استفاده می‌شود. گاهی اوقات، استروژن تولید شده توسط GCT می‌تواند باعث تغییرات نفوپلاستیک در آندومتر شود و به صورت خونریزی رحمی با منشأ هاپیرپلازی آتیپیک آندومتر یا کارسینوم تظاهر می‌یابد. در کودکان تولید هورمون توسط JGCT منجر به بلوغ زودرس ایزوسکسوال می‌شود. در صورت نبود نودهای واضحاً بزرگ، می‌توان لنفادنکتومی را از استیجینگ جراحی این تومورها حذف کرد. اکثر GCTها حاوی موتاسیون در ژن FOXL2 هستند. وجود انکوژن GSP و بیان زیاد GATA در JGCT، مارکرهای پروگنوستیک جدیدی را فراهم می‌کنند. در بین بیماران جوان با JGCT، باید جراحی حفظ باروری انجام شود. اگرچه بیشتر بیماران با GCT با بیماری مرحله اولیه تظاهر می‌یابند و قابل درمان هستند اما بیش از ۸۰٪ بیماران با بیماری پیشرفته فوت خواهند کرد. رژیم BEP (بلئوماسین، اتوپوزاید و سیس پلاتین) برای تومورهای ژرم سل بدخیم تخمدان استفاده می‌شود اما پاسخ‌ها بادوام و طولانی مدت نیستند. تومورهای سلول سرتولی - لایدیگ می‌توانند باعث ویریلیزاسیون و افزایش سطح تستوسترون در گردش شوند. رزکشن جراحی معمولاً درمانی است. بیماران با تومورهای سلول سرتولی - لایدیگ پیشرفته ممکن است به آنالوگ‌های هورمون آزادکننده گنادوتروپین

✓ تراتوم نابالغ که از rosette‌های نوروپیتلیال شکل می‌گیرد و به عنوان پایه‌ای برای سیستم گریدینگ Norris عمل می‌کند و α -FP و hCG تولید می‌کند. ✓ سایر انواع، تومور ژرم سل مخلوط، کارسینوم امبریونال، کوریوکارسینوم non gestational و dreaded polyembryoma می‌باشند.

درمان تومورهای ژرم سل بدخیم تخمدان از تجارب شایع در کانسر ژرم سل تستیس به دست آمده است. به جز Stage IA دیس‌ژرمینوم و Stage IA با گرید ۱ یا ۲ تراتوم نابالغ، بیماران با تومورهای ژرم سل بدخیم تخمدان باید با بلئوماسین - اتوپوزاید - سیس پلاتین ادجوانت درمان شوند. پروگنوز برای بیماران با این نوع تومور، بسیار عالی است و در پیگیری‌های بازماندگان، عملکرد طبیعی قاعدگی و چندین بارداری موفقیت‌آمیز ثبت شده است.

■ کمتر از ۵٪ نفوپلاسم‌های بدخیم تخمدان، تومورهای استرومال sex-cord هستند که می‌توان آن‌ها را به دو دسته‌ی تولیدکننده استروژن (تومور سلول گرانولوزا (GCT) و تومور سلول گرانولوزای جوانان (JGCT)) و تولیدکننده‌ی تستوسترون (تومورهای سرتولی - لایدیگ) تقسیم کرد. هر چند GCT معمولاً در اواسط ۵۰ سالگی و JGCT در کودکان و نوجوانان تشخیص داده می‌شود اما هر دو نوع تومور می‌توانند در هر طیف سنی رخ دهند. از نظر بافت‌شناسی، coffee bean nuclei و اجسام Call-Exner دیده می‌شود. سطوح سرمی اینهیبین





کanser تخمدان

رزیدنت یار انتشارات و آموزش پزشکی

میزان مرگ و میر در میان زنان اسپانیایی به طور قابل توجهی تا ۱/۱٪ کاهش یافته است. میزان مورتالیتی در میان آفریقایی آمریکایی‌ها، بومی‌های هندی آمریکایی / آلاسکا و زنان آسیایی / جزیره اقیانوس آرام ثابت باقی مانده است. بیماران اغلب به صورت مجموعه‌ای از علائم سازگار با بیماری پیشرفته ظاهر می‌یابند. بیشتر بیماران تحت تصویربرداری رادیوگرافیک معمولاً با سونوگرافی لگن و / یا CT قرار می‌گیرند. تشخیص قطعی اغلب در زمان اکسپلور جراحی انجام می‌شود اما سیتولوژی از پاراسنتز شکمی و / یا تأیید هیستولوژیک بیماری از طریق بیوپسی تحت گاید CT بیماری متاستاتیک نیز می‌تواند حاوی اطلاعات مفید باشد.

در اکثر موارد بیماری با مرحله پیشرفته، جراحی سایتوریداکتیو و کموتراپی نیاز می‌باشد. الگوی درمان قدیمی این است که قبل از تجویز ۶-۸ سیکل درمان سیستمیک بر پایه پلاتینوم و تاکسان ادجوانت، عمل جراحی انجام شود اما این روش در دهه گذشته مجدداً مرور شده است و سایتوریداکشن جراحی اپتیمال همراه با امکان کموتراپی نئوآدجوانت، استنتاج گردید.

اگرچه حداقل ۷۵٪ از زنان مبتلا به بیماری پیشرفته می‌توانند بعد از جراحی و کموتراپی وارد remission شوند اما به دلیل مقاومت دارویی اکتسابی، اکثر بیماران عود کرده و در نهایت در اثر بیماری فوت می‌کنند. DFS ده ساله ۵-۱۰٪ می‌باشد.

پاسخ دهند. Gynandroblastoma یک تومور استرومال طناب جنسی خیلی نادر می‌باشد که شواهد مورفولوژیکی از تمایز زنانه و مردانه را نشان می‌دهد. نهایتاً گنادوبلاستوم تومور نادر دیگری است که هم سلول‌های ژرم اولیه و هم سلول‌های سرتولی یا گرانولوزای نابالغ را دارد.

کanser تخمدان اپیتلیال پیشرفته

(FIGO Stage II-IV)

الگوی درمانی قدیمی برای زنان مبتلا به EOC پیشرفته، الگوی در حال تکاملی است. اخیراً داده‌های منتشر شده از برنامه SEER نشان داد که تنها ۱۵٪ زنانی که با بیماری لوکالیزه (FIGO Stage I) تشخیص داده شدند، میزان بقای نسبی ۵ ساله ۹۲/۳٪ داشتند. در میان ۱۸٪ از بیماران با انتشار رژیونال بیماری به ارگان‌های لگنی مجاور (FIGO Stage II)، بقای نسبی ۵ ساله ۷۱/۷٪ بود. برای ۶۱٪ بیماران که بیماری به ارگان‌های دوردست در شکم و / یا لئنف‌نودها گسترش یافته بود (FIGO Stage III)، میزان بقای نسبی ۵ ساله، تنها ۲۷/۴٪ بوده است. محققان در مراکز کنترل بیماری و پیشگیری، روند مرگ و میر ناشی از کانسر تخمدان از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۹ را گزارش کردند و اشاره کرده‌اند که مرگ و میر ناشی از این بیماری به طور قابل توجهی تا ۱/۵٪ در هر سال در میان زنان به طور کلی و در میان زنان قفقاز غیرهیسپانیک کاهش یافته است.





است که هیچ بیماری باقیمانده gross باقی نماند (RO یا رزکشن کامل). جالب است که اولین شواهدی که نشان داد جراحی سایتوریداکتیو می‌تواند روی بقا اثر بگذارد در سال ۱۹۷۳ توسط Magrath و همکاران بوده است که مزیت‌های بقا با رزکشن‌های وسیع بیماری در بیماران اطفال در آفریقا مبتلا به لنفوم بورکیت شکمی، نشان داده شد. به دنبال آن، مطالعه مهمی توسط Griffiths در سال ۱۹۷۴ انجام شد که نشان داد در بین ۱۰۲ مورد کانسر تخمدان پیشرفته، بیمارانی که بیماری باقیمانده $cm < 1/5$ در حفره شکمی داشتند همه در طی ۲ سال در اثر بیماری مردند. در مقابل میزان بقای دو ساله برای افرادی که تومور باقیمانده $cm >$ $1/5$ داشتند ۲۰٪ بوده است. Bristow و همکاران متا آنالیزی روی حدود ۷۰۰۰ بیمار درمان شده با کموتراپی بر پایه پلاتینوم انجام دادند و نشان دادند که مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده بقا، حداکثر سایتوریداکشن بوده است و هر ۱۰٪ افزایش در رزکشن تومور با ۵/۵٪ افزایش در بقای متوسط همراه بوده است.

با ترکیب درمان تارگت در الگوریتم‌های درمانی کانسر تخمدان پیشرفته، گام‌های مهمی برداشته شده است و با تأییدیه FDA و تأیید نظارتی در خارج از کشور، درمان آنتی‌آنژیوژنز و الحاق مهارکننده‌های پلی‌مراز I (PARPi) ارایه شده است. کلینیکال تریال‌های رندومایز در زمینه ایمونوآنکولوژی با استفاده از مهارکننده‌های checkpoint نیز در حال انجام است. اگرچه این عوامل تارگت به عنوان بخشی از درمان اولیه و بیماری عودکننده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند اما قابل توجه است که می‌تواند نقش جدیدی به عنوان درمان نگهدارنده بعد از پاسخ کامل (CR) یا پاسخ پارشیال (PR) به کموتراپی استاندارد داشته باشد. به همین دلیل، عوامل تارگت به طور جداگانه بعد از بررسی دقیق عوامل کموتراپیک مورد استفاده در این بیماری، بحث می‌شوند. (جدول ۳-۷۷)

درمان بیماری پیشرفته تازه تشخیص داده شده

جراحی سایتوریداکتیو

اگرچه هدف سایتوریداکشن اپتیمال در طول سال‌ها، باقی ماندن $cm 1-2$ از حجم تومور بوده است اما در دوره مدرن هدف از جراحی سایتوریداکتیو این

TABLE 77.3

Subtypes of Ovarian Carcinoma and Associated Genetic Changes

Histologic Subtype	High-Grade Serous	Low-Grade Serous	Endometrioid	Clear Cell	Mucinous
Mutation(s)	p53, BRCA1/2, RAD51C, RAD51D, BARD1, PALB2	KRAS/BRAF, Erbb2, PIK3CA	ARID1A, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, PPP2R1A	ARID1A, PIK3CA, ZNF217, PPP2R1A	KRAS





- آنکولوژیست‌ها، جراحی را قبل از کموتراپی انجام می‌دهند و برای بیمارانی که به نظر می‌رسد بیماری غیر قابل رزکت داشته باشند یا شرایط مدیکال ناتوان کننده‌ای دارند که کاندید سایتوریداکشن اولیه نیستند، کموتراپی نئوادجوانت و سپس سایتوریداکشن Interval و کموتراپی بعد از عمل انجام می‌شود. بیماران در دوره بهبودی نیز نهایتاً عود را تجربه خواهند کرد و ممکن است کاندید جراحی سایتوریداکتیو اضافه یا دبالکینگ ثانویه شوند. به طور ایده‌آل، چنین بیمارانی باید DFS طولانی (مثلاً طول مدت بهبودی ≤ 12 ماه)، بیماری با حجم کم یا عود ایزوله در مقابل کارسینوماتوز گسترده، داشته باشند و از نظر مدیکال نیز مطلوب باشند تا تحت دبالکینگ ثانویه قرار گیرند. به دنبال همین گایدلاین‌های جنرال، سایتوریداکشن ثالثیه نیز ممکن است امکان‌پذیر باشد. صرف نظر از اینکه جراحی در کدام قسمت از دوره بیماری انجام می‌شود، همه تومور قابل مشاهده باید خارج شود. اگرچه نسخه نهایی هنوز منتشر نشده است اما عملکرد جراحی سایتوریداکتیو ثانویه در زنان با عود حساس به پلاتینوم، با نتایج پروتکل 0213 گروه ژنیکولوژی - آنکولوژی، به چالش کشیده شده است.

کموتراپی بر پایه پلاتینوم - تاکسان

استفاده از کموتراپی بر پایه پلاتینوم - تاکسان، استاندارد طلایی درمان ارجوانت EOC پیشرفته

دبالکینگ اولیه ممکن است نیاز به چندین ساعت زمان عمل داشته باشد و با رزکشن‌های مولتی ویسرال، تزریق pack cell، پذیرش در ICU با مانیترینگ قلبی و حتی در بیشتر موارد در دست‌های با تجربه نیز با عوارض قابل توجه بعد از عمل همراه باشد. با این حال، نتیجه اپروچ جراحی از نظر بیماری باقیمانده مهم‌ترین فاکتور پروگنوستیک برای بقا می‌باشد. در سال ۲۰۱۷، Harter و همکاران در مطالعه نئوپلاسم‌های تخمدان در مورد لنفادنکتومی، مطالعه کردند. بیمارانی که تحت سایتوریداکشن قرار گرفتند و از نظر کلینیکی نود منفی بودند به دو گروه رندومیز شدند. یک گروه تحت لنفادنکتومی قراردادی قرار گرفتند و گروه دیگر لنفادنکتومی نشدند. end point اولیه مطالعه که OS بود برآورده نشد (۶۶ ماه در بازوی لنفادنکتومی و ۶۹ ماه در بازوی بدون لنفادنکتومی) اما موربیدیتی و مورتالیتی بعد از عمل به طور قابل توجهی در بازوی لنفادنکتومی، بالاتر بود که نشان می‌دهد لنفادنکتومی سیستمیک لنفونودهای منفی از نظر کلینیکی، در زنانی که تحت رزکشن کامل قرار گرفته‌اند، باید حذف شود.

برای بیماری اولیه، جراحی را می‌توان قبل یا بعد از ۳-۴ سیکل کموتراپی نئوادجوانت انجام داد. برای بیمارانی که بهبود و/یا درمان آن‌ها بسیار بعید است، جراحی می‌تواند تسکین دهنده باشد (به عنوان مثال رزکشن روده باریک یا ایلئوستومی برای انسداد یا تعبیه لوله معده). در ایالات متحده، اکثر ژنیکولوژیست





برای درمان ادجوانت بیماری پرخطر مراحل اولیه (مثلاً Stage IA یا IA با گرید ۳، Stage IC با هر گرید، همه کارسینوم‌های clear cell و Stage II کامل رزکت شده) نیز استفاده می‌شود. این ترکیب هر ۳ هفته و در مجموع برای ۸-۶ سیکل داده می‌شود. تراپال SCOTROC یک تراپال فاز III رندومایز بود که در بیماران با کانسر تخمدان Stage IC تا IV، تأثیر و تحمل جایگزینی Docetaxel را به جای پکلی تاکسل در ترکیب با کربوپلاتین، ارزیابی کرد. در مدت ۲۳ ماه پیگیری، PFS، OS و میزان پاسخ CA125 یا پاسخ objective تومور، در هر دو گروه مشابه بود. بازوی Docetaxel + کربوپلاتین نوروئوکسیسیتی گرید ۲ و بالاتر کمتری از کربوپلاتین + پکلی تاکسل داشته است. Docetaxel + کربوپلاتین، نوتروپنی گرید ۳ یا ۴ و عوارض نوتروپنیک بیشتری نیز داشته است. بر اساس این نتایج، Docetaxel + کربوپلاتین به یک رژیم آلترناتیو قابل قبول تبدیل شده است خصوصاً برای بیماران با نوروپاتی قبلی (به عنوان مثال بیماران دیابتی).

دابلت‌های متوالی و تریپلت‌های جدید

با توجه به فعالیت قابل اثبات عوامل سیتوتوکسیک جدیدتر در بیماری عودکننده، Bookman و همکاران، تأثیر افزودن داروی سوم را به درمان اولیه در پروتکل GOG 182 ارزیابی کردند. متأسفانه، هیچ بهبودی در PFS یا OS با هر رژیم تجربی وجود نداشته است.

می‌باشد. اگرچه این داروها برای همه EOC‌های پیشرفته استفاده می‌شوند اما احتمالاً بیشتر در آدنوکارسینوم‌های تمایز نیافته و سرور با گرید بالا، فعال هستند. در سال ۱۹۹۶، McGuire و همکاران در یک تراپال فاز III رندومایز، سیس پلاتین (75 mg/m^2) را با هر یک از سیکلوفسفاماید (750 mg/m^2) یا پکلی تاکسل (135 mg/m^2) طی ۲۴ ساعت) در بیماران با بیماری پیشرفته و باقیمانده بزرگتر از ۱ cm بعد از جراحی، مقایسه کردند. از بین ۳۸۶ بیمار درمان شده در این مطالعه، در گروه سیس پلاتین - پکلی تاکسل در مقابل سیس پلاتین - سیکلوفسفاماید، بهبودی قابل توجهی هم در PFS و هم در OS وجود داشته است.

پروتکل GOG 158 یک تراپال فاز III است که کارآیی و تحمل کربوپلاتین به جای سیس پلاتین را در ترکیب با پکلی تاکسل برای EOC پیشرفته ارزیابی کرد. توکسیسیتی گوارشی، کلیوی و متابولیک و لکوپنی گرید ۴ در گروه سیس پلاتین، بیشتر بود در حالی که ترومبوسایتوپنی گرید ۲ و بالاتر در گروه کربوپلاتین، بالاتر بوده است. توکسیسیتی نوروئوژیک در هر دو رژیم مشابه بود. با توجه به اینکه کربوپلاتین + پکلی تاکسل توکسیسیتی کمتری دارد و راحت‌تر تجویز می‌شود و کمتر از سیس پلاتین + پکلی تاکسل نبوده است. بنابراین ترکیب کربوپلاتین + پکلی تاکسل به عنوان استاندارد درمان برای کانسر تخمدان پیشرفته می‌باشد. همان‌طور که قبلاً بحث شد، این ترکیب





کموتراپی نئوادجوانت

بیمارانی که سوء تغذیه قابل توجه دارند یا به نظر می‌رسد روند بیماری متاستاتیک غیر قابل رزکت باشد می‌توانند با کموتراپی نئوادجوانت و سپس سایتوریداکشن Interval و کموتراپی بعد از عمل درمان شوند. با این حال در مورد کموتراپی نئوادجوانت، حتی در زنانی که کاندید جراحی دبالکینگ اولیه هستند حرکت قابل توجهی صورت گرفته است. تریبال رندومایز آینده‌نگر EORTC، نشان داد که کموتراپی نئوادجوانت و سپس جراحی دبالکینگ Interval کمتر از پروسیژر استاندارد نیست. HR مرگ در گروه کموتراپی نئوادجوانت و سپس دبالکینگ Interval، ۰/۹۸ و HR برای PFS ۱/۰۱ می‌باشد. اگرچه میزان عوارض جانبی و مورتالیتی بعد از عمل در دبالکینگ Interval بالاتر بوده است، این مطالعه کنترالرسی‌های مختلفی را خصوصاً در مورد کیفیت جراحی دبالکینگ ایجاد کرد. رزکشن کامل همه بیماری ماکروسکوپی (در جراحی اولیه یا اینتروال) قوی‌ترین متغیر مستقل در پیشگویی OS بود. با این حال، فقط ۴۱/۶٪ بیماران، دبالکینگ اپتیمال با $\leq 1\text{cm}$ باقیمانده بعد از سایتوریداکشن اولیه داشتند که این میزان در بیماران بعد از سایتوریداکشن اینتروال ۸۰/۶٪ بوده است. بر اساس این نتایج، کموتراپی نئوادجوانت، گزینه معقولی برای بیماران با سوء تغذیه قابل توجه، از جمله بیمارانی که از نظر مدیکال،

مطلوب نیستند، همچنین زنان با بیماری شکمی غیر قابل رزکت یا متاستازهای خارج شکمی می‌باشد. تریبال MRC CHORUS نشان داد که هیچ تفاوت قابل توجهی در OS یا PFS وجود نداشته است و نویسندگان نتیجه گرفتند که کموتراپی نئوادجوانت کمتر از سایتوریداکشن اولیه نیست. برای کموتراپی نئوادجوانت، ترکیب کربوپلاتین + پکلی تاکسل یا کربوپلاتین + Docetaxel برای ۳-۴ سیکل استفاده می‌شود و در صورت شواهد پاسخ رادیولوژیک و بالینی، جراحی دبالکینگ اینتروال بعد از ۴ هفته و تا زمان بهبود مغز استخوان انجام می‌شود. ۲-۳ هفته بعد از جراحی بیماران می‌توانند درمان سیستمیک را با ۳-۴ سیکل دیگر کموتراپی، از سر بگیرند.

کموتراپی اینتراپریتونئال

کموتراپی ترکیبی IV و اینتراپریتونئال (IP) بعد از عمل برای کانسر تخمدان پیشرفته در چهار تریبال کلینیکال رندومایز فاز III انجام شده توسط GOG مورد مطالعه قرار گرفت. درمان رژیونال دو مزیت دارد. یکی اینکه باعث محبوس ماندن طولانی مدت بیماری داخل حفره پریتونئال می‌شود و دیگر اینکه رابطه دوز - پاسخ با اکثر داروهای سایتوتوکسیک دیده شده است. علاوه بر این، با به‌کارگیری سد پریتونئال - پلاسما، میزان پاکسازی دارو از بخش





IV ۱۸/۳ ماه و در گروه IP/IV ۲۳/۸ ماه بود. مدت زمان متوسط OS در گروه IV ۴۹/۷ ماه و در گروه IP/IV ۶۵/۶ ماه بوده است. کیفیت زندگی (QoL) قبل از سیکل ۴ و ۳-۶ هفته بعد از درمان در گروه IP/IV به طور قابل توجهی بدتر بود اما یک سال بعد از درمان این طور نبود. اگرچه درمان IP/IV باعث بهبود قابل توجه OS می شود اما به دلیل اثرات توکسیک زیاد، پذیرش گسترده این درمان برای کانسر تخمدان پیشرفته، رخ نداده است. پروتکل GOG 252 برای حل مسائل توکسیسیتی و همچنین تأیید سود بقای نسبت داده شده به درمان IP طراحی گردید. بواسیزوماب به عنوان درمان خط اول و درمان نگهدارنده در GOG 252 وارد شد. یکی از بازوها، کربوپلاتین IP را مورد آزمایش قرار داد. یکی تاکسل dose-dense هفتگی نیز به مطالعه اضافه شد. در نتیجه، تریال، فاقد کنترل قطعی بود و داده‌ها قابل تفسیر نبودند. داده‌های بقا هنوز تکامل نیافته اند اما بعید است با توجه به یافته‌های منفی PFS قابل توجه باشد.

کموتراپی اینتراپریوتونال هایپرترمیک

کموتراپی اینتراپریوتونال هایپرترمیک (HIPEC) ترکیبی از فواید فارماکوکینتیک ذاتی شامل تحویل داخل حفره‌ای داروهای سایتوتوکسیک خاص و اثرات سایتوتوکسیک مستقیم هایپرترمی را دارا می باشد. هایپرترمی، نفوذ بافتی داروی تجویز شده

پریوتونال به بخش سیستمیک کاهش یافته و غلظت متفاوتی را در حفره پریوتون ایجاد می کند. اگرچه دو تریال فاز GOG III قبلی در مورد کموتراپی IP در کانسر تخمدان، سود قابل توجه OS را نشان دادند اما به دلیل عدم استفاده از تاکسانها (GOG 104) و استفاده از Dose escalation کربوپلاتین ویریدی با $AUC=9$ در گروه IP (GOG 114) مورد انتقاد قرار گرفتند. برای مطالعه سوم GOG (GOG 0172)، Amstrong و همکاران، ۴۱۵ بیمار واجد شرایط را بدون توده باقیمانده بزرگتر از ۱ cm بعد از سایتوریداکشن، بعد از پکلی تاکسل (1135 mg/m^2 / IV طی ۲۴ ساعت) به دو گروه رندومیز کردند. یک گروه (گروه کنترل IV)، سیس پلاتین (75 mg/m^2 / IV روز دوم) دریافت کردند و گروه دیگر سیس پلاتین (1100 mg/m^2 / IP روز دوم) + پکلی تاکسل (60 mg/m^2 / IP روز ۸) (گروه IP/IV) دریافت کردند. از آنجا که پکلی تاکسل یک مولکول نسبتاً بزرگ است، تیم تحقیق نگران بودند که بدون پکلی تاکسل IV، اگر تنها به جذب دارو از ناحیه پریوتون وابسته باشد، سطح تاکسان، ساب‌اپتیمال خواهد بود. درمان هر ۲۱ روز تا ۶ سیکل ادامه می یابد. درد گرید ۳ و ۴، خستگی و عوارض هماتولوژیک، گوارشی، متابولیک و نورولوژیک در گروه IP/IV شایع تر از گروه IV بوده است. تنها ۴۲٪ بیماران در گروه IP/IV، شش سیکل را کامل کردند. اما مدت زمان متوسط PFS در گروه



قرار می‌دهند. در سال‌های اخیر، رژیم‌های HIPEC دوسویه (تجویز همزمان و کموتراپی IV) بنا شده است.

در Setting کانسر تخمدان، HIPEC ابتدا در زنان با عود بیماری مورد مطالعه قرار گرفت. بعد از سایتوریداکشن ثانویه ایتیمال برای کانسر تخمدان با عود platinum-sensitive، Fagotti و همکاران، ۴۱ بیمار را با اگزالی پلاتین 460 mg/m^2 که به مدت ۳۰ دقیقه با دمای $41/5^\circ \text{C}$ گرم شد و سپس شش سیکل کموتراپی IV حاوی اگزالی پلاتین mg/m^2 $100 + \text{Docetaxel}$ 75 mg/m^2 درمان کردند. هیچ موردی از مرگ حین عمل یا مرگ در طی ۳۰ روز بعد از جراحی وجود نداشت. در طی ۱۸ ماه پیگیری، برای ۲۵ بیمار متوسط DFS ۲۴ ماه (رنج ۶-۶۰ ماه) و OS ۳۸ ماه (رنج ۱۸-۶۰ ماه) بوده است.

دو تریال فاز III رندومایز، HIPEC را در زنان با EOC پیشرفته تازه تشخیص داده شده مورد مطالعه قرار دادند. Van driel و همکاران از هلند، یک مطالعه فاز III انجام دادند تا تعیین کنند آیا افزودن کموتراپی IP (سیس پلاتین 100 mg/m^2) تحت شرایط هایپرترمیک به جراحی سایتوریداکتیو اینتروال در زنان با کانسر تخمدان Stage III که کموتراپی نئوادجوانت دریافت کردند باعث بهبود نتایج می‌شود. سایتوریداکشن اینتروال با HIPEC نسبت به جراحی به تنهایی با Recurrence-Free Survival طولانی‌تر همراه بوده است. در زمان آنالیز،

را افزایش می‌دهد. داروهای کموتراپیک مورد استفاده در HIPEC نیاز دارند که مکانیسم عمل غیراختصاصی چرخه سلولی را داشته باشند و باید به طور ایده‌آل یک اثر سیتوتوکسیک سینرژیستیک با گرما داشته باشند. تحویل HIPEC، نیاز به دستگاہی دارد که محلول کموتراپی را گرم و به گردش درآورد تا در طی پروسیژر درجه حرارت پایداری در حفره پریتون، حفظ شود. HIPEC را می‌توان به روش باز انجام داد که توسط Sugarbaker برای درمان سودومیگروما پریتونئی ایجاد شد و یا به روش بسته که سود آن دستیابی سریع و حفظ هایپرترمی می‌باشد چون حداقل اتلاف گرما وجود دارد. دمای هایپرترمیک با استفاده از پروب‌های دمایی قرار داده شده در مثانه، مری و کاتترهای IP ورودی و خروجی، مانیتور می‌شود.

برای بیماران با عود حساس به پلاتینوم کانسر تخمدان که کاندید سایتوریداکشن ثانویه هستند و نیز برای افراد با بیماری پیشرفته اولیه که به کموتراپی IV نئوادجوانت پاسخ دادند، HIPEC بلافاصله بعد از پروسیژر جراحی سایتوریداکتیو وسیع و بدون بیماری باقیمانده (R0) grass انجام می‌شود. رژیم‌های کموتراپی IP perioperative که از کموتراپی IP بعد از عمل (EPIC) استفاده می‌کند، با دوزهای دارویی متوسط برای HIPEC استفاده می‌شود، در حالی که کسانی که از EPIC استفاده نمی‌کنند دوزهای بسیار بالاتر را برای HIPEC مورد استفاده





تا کسل به دست می‌آید که با اثر روی میکروتوبول باعث توقف میتوز می‌گردد. رژیم Dose-Dense هفتگی در JGOG با دقت تحت مطالعه قرار گرفت. Katsumata و همکاران، ۶۳۱ بیمار با Stage II تا IV کانسر تخمدان را به دو گروه رندومیز کردند. یک گروه شش سیکل پکلی تا کسل (180 mg/m^2) طی ۳ ساعت) + کربوپلاتین ($\text{AUC}=6$) در روز اول و گروه دیگر شش سیکل پکلی تا کسل Dose-Dense (180 mg/m^2) طی ۱ ساعت) در روزهای ۱، ۸ و ۱۵ + کربوپلاتین ($\text{AUC}=6$) در روز اول دریافت کردند. سیکل‌ها هر ۲۱ روز تکرار می‌شد و end point اولیه، PFS بود. متوسط PFS در گروه درمانی Dose-Dense بالاتر از گروه درمانی معمول بود. نوتروپنی شایع‌ترین عارضه جانبی بود (۹۲٪ در گروه Dose-Dense و ۸۸٪ در گروه کانونشنال) و آنمی گرید ۳ یا ۴ به طور قابل توجهی در گروه Dose-Dense بالاتر از گروه کانونشنال بود. فراوانی دیگر اثرات توکسیک، بین گروه‌ها مشابه بود. در مدت ۷۶/۸ ماه پیگیری، محققان نتایج طولانی مدت را گزارش کردند. متوسط PFS و OS به طور قابل توجهی در گروه Dose-Dense بهبود یافته بود. مطالعه ژاپنی، داده‌های کافی برای بسیاری از افراد در ایالات متحده را برای استفاده از پکلی تا کسل هفتگی و Dose-Dense برای بیماران تازه تشخیص داده شده فراهم کرده است و در بعضی مراکز هر دو دارو به صورت هفتگی (کربوپلاتین با $\text{AUC}=2$ و

۴۹٪ جمعیت مورد مطالعه، زنده بودند و بهبودی قابل توجهی در OS با HIPEC نسبت به جراحی به تنهایی وجود داشت. حوادث جانبی گرید ۳ یا ۴ در هر دو گروه مشابه بود. تریال دوم که در کره انجام شد و توسط Lim و همکاران گزارش شد، زنان با جراحی سائیتوریداکتیبو به روش دبالکینگ اولیه یا اینتروال را وارد مطالعه کرد. رندومیزیشن با HIPEC (سیس پلاتین 75 mg/m^2) یا کنترل، بر اساس باقیمانده تومور $> 1 \text{ cm}$ حین عمل انجام شد و از نظر کموتراپی نئوادجوانت و دیگر فاکتورهای بالینی، بالانس شدند. OS پنج ساله، تفاوت قابل توجهی بین بازوهای HIPEC و غیر HIPEC نداشته است اما برای زنانی که کموتراپی نئوادجوانت دریافت کردند متوسط OS پنج ساله برای گروه HIPEC ۴۷/۹٪ و برای گروه کنترل ۲۷/۷٪ بوده است. پیگیری بیشتر برای ارزیابی اثر HIPEC در این زیرگروه، برنامه‌ریزی شده است.

پکلی تا کسل Dose-Dense

اخیراً تجویز هفتگی و Dose-Dense با پکلی تا کسل به عنوان یک استراتژی درمانی امیدوارکننده در درمان EOC پیشرفته به وجود آمده است. دلیل تجویز هفتگی، تحویل بیشتر دوزهای متوسط دارو جهت کسب efficacy نسبت به درمان استاندارد هر ۳ هفته می‌باشد. این هدف با مواجهه پایدارتر سلول‌های توموری در حال تقسیم با اثرات سائیتوتوکسیک پکلی





محققان ژاپنی نشان می‌دهند، می‌باشد. این آنالیز، اگرچه از پیش تعیین نشده است اما نشان می‌دهد که خواص آنتی‌آنژیوژنیک پکلی تاکسل که با تجویز هفتگی بروز می‌کند، ممکن است با مهار VEGF توسط بواسیزوماب، تداخل کند. سرانجام ICON-8، ۱۵۶۶ زن به یکی از بازوهای درمانی زیر رندومایز کرد: کربوپلاتین + پکلی تاکسل هر ۲۱ روز، کربوپلاتین Dose-Dense (AUC=5-6) هر ۲۱ روز + پکلی تاکسل Dose-Dense (AUC=2) + پکلی تاکسل (۸۰ mg/m²)، کربوپلاتین هفتگی (۸۰ mg/m²). بیماران که پس از کموتراپی نئوادجوانت تحت سایتوریداکشن اولیه یا سایتوریداکشن اینتروال قرار گرفتند مجاز به ورود به مطالعه بودند. اگرچه محققان نشان دادند که کموتراپی Dose-Dense می‌تواند بدون توکسیسیتی قابل توجه تحویل داده شود اما هیچ بهبودی قابل توجهی در PFS در مقایسه با دوز و برنامه استاندارد وجود نداشت. با سه مطالعه غربی منفی، پکلی تاکسل Dose-Dense هفتگی در مراکز ایالات متحده به آرامی تضعیف شد.

کموتراپی نگهدارنده

تا ۷۰٪ بیماران مبتلا به کانسر تخمدان پیشرفته که پس از جراحی و کموتراپی بر پایه پلاتینوم - تاکسان به remission می‌رسند، در نهایت عود را تجربه خواهند کرد. از آنجا که EOC یک بیماری حساس به کموتراپی می‌باشد، به نظر می‌رسد که مواجهه

پکلی تاکسل با دوز ۶۰ mg/m² تجویز می‌شد. مطالعات کانسر برست نشان داده است که زنان آسیایی، پکلی تاکسل را به صورت متفاوتی از هم‌تایان غربی خود، متابولیزه می‌کنند. مطالعات اروپایی (MITO-7 و ICON-8) و مطالعات ایالات متحده (پروتکل GOG 262) به بررسی این موضوع پرداختند. هر سه قادر به نشان دادن سود PFS با استفاده از پکلی تاکسل هفتگی و Dose-Dense نبودند. ابتدا، در مطالعه ایتالیایی MITO-7، هم کربوپلاتین و هم پکلی تاکسل به صورت هفتگی تا ۱۸ هفته تجویز شدند اما دوز پکلی تاکسل mg/m² ۶۰ نبود. end point اولیه PFS و QoL بود. اگرچه برنامه هفتگی، سود PFS نداشت اما بیماران کمتری در آن بازو، نوتروپنی گرید ۳ تا ۴، تب و نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی گرید ۳ یا ۴ و نوروپاتی گرید ۲ یا بالاتر را تجربه کردند. با توجه به اینکه نمرات QoL در بازوی درمانی ۲۱ روزه استاندارد، کمتر بود، بنابراین رژیم کربوپلاتین و پکلی تاکسل هفتگی می‌تواند گزینه مناسبی باشد. در پروتکل GOG 262، هیچ سود PFS بین پکلی تاکسل هفتگی و هر ۲۱ روز در زنان با کانسر تخمدان تازه تشخیص داده شده وجود نداشت. جالب اینجاست که در یک آنالیز زیرگروه، منحنی‌های بقا برای زنانی که بواسیزوماب را به صورت آپشنال دریافت کردند، غیر قابل تشخیص بود اما در زیرگروهی که بواسیزوماب دریافت نکرده است، منحنی‌ها بازتاب آنچه که





بود که برای تأیید سود بالقوه PFS به عنوان درمان نگهدارنده در GOG 178 طراحی شده است. برای رفع کمبود گروه کنترل در GOG 178، پروتکل GOG 212 سه بازو داشت که یکی از آن‌ها بدون درمان بود. بعد از ۹ سال، ۱۱۵۷ نفر وارد مطالعه شدند. این مطالعه نشان داد که درمان نگهدارنده در هر بازوی تحقیقاتی با عوارض جانبی قابل توجه گوارشی و نورولوژیک همراه بوده است.

درمان بیماران با عود بیماری

حساسیت بیماری هر فرد نسبت به عوامل پلاتینیوم را می‌توان به چهار دسته platinum sensitive، partially platinum sensitive، platinum refractory و resistant تقسیم کرد. مهم است که Disease-Free Interval شش ماهه را برای جداسازی بیماران platinum resistant و partially platinum sensitive تشخیص دهیم و همچنین حدود Disease-Free دوازده ماهه را برای جدا کردن بیماران partially platinum sensitive از بیماران platinum sensitive را بدانیم. بیمارانی که platinum refractory هستند، بالاترین گروه خطر را تشکیل می‌دهند زیرا به کموتراپی بر پایه پلاتینیوم و تاکسان پاسخ نمی‌دهند و اغلب در طی درمان اولیه، شواهد پیشرفت بیماری را به صورت افزایش سطح CA125، بدتر شدن آسیت، عملکرد روده و دیگر علائم و گاهی اوقات، بزرگ شدن

بیشتر با عوامل آنتی نئوپلاستیک پس از درمان اولیه معقول و سودمند باشد. استراتژی‌های مختلفی برای پرداختن به این مفهوم وجود دارد از جمله ادامه درمان اولیه از ۶ به ۱۲ سیکل که مشابه درمان نگهدارنده و تجویز داروی Non-cross-resistant نیست. تلاش‌های ناموفق برای پیشگیری از عود در طی دوره remission شامل کموتراپی با دوز بالا با ساپورت stem cell، رادیوتراپی کامل شکمی، فسفر-۳۲ به صورت IP بعد از جراحی Second-Look منفی و ایمونوتراپی با استفاده از IFN- α و آنتی‌بادی منوکلونال oregovomab می‌باشد. با این حال، بهبود قابل توجه PFS بدون افزایش OS با پکلی تاکسل نگهدارنده همراه بوده است. Markman و همکاران، در پروتکل GOG 178 ۲۷۷ بیمار را پس از CR کلینیکی در زمان اتمام Induction پلاتینیوم - پکلی تاکسل، به دو گروه رندومیز کردند. یک گروه ۳ ماه و گروه دیگر ۱۲ ماه پکلی تاکسل ماهانه (175 mg/m^2 به 135 mg/m^2 هر ۲۸ روز کاهش یافت) دریافت کردند. تفاوت بسیار قابل توجهی در PFS به نفع ۱۲ سیکل ماهانه consolidation therapy دیده شد (PFS ۲۸ در مقابل ۲۱ ماه). این مطالعه توسط هیئت نظارت NCI متوقف شد. به‌روزرسانی‌های بعدی داده‌ها این احتمال را ایجاد کرده است که زیرمجموعه‌ای از بیماران با سطح CA125 پایین ممکن است از مزیت بقا برخوردار شوند. پروتکل GOG 212 یک ترایال Open-Label





عده‌های حساس به پلاتینوم در آن‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد.

بیمارانی که عود را ۱۲ > ماه از درمان اولیه بر پایه پلاتینوم تجربه می‌کنند، platinum sensitive هستند. چشم‌انداز درمانی برای این بیماران، کموتراپی مجدد بر پایه پلاتینوم می‌باشد. افزودن جزء دوم به پلاتینوم در تریال رندومایز ICON-4 در مقابل پلاتینوم تک دارویی، عملکرد مطلوبی داشته است. کربوپلاتین در ترکیب با پکلی تاکسل، جمسیتابین یا PLD، به عنوان دابلت‌های کموتراپی بر پایه پلاتینوم می‌باشند.

در تریال CALYPSO، جایگزینی پکلی تاکسل با PLD نسبت به کربوپلاتین و پکلی تاکسل، کمتر نبوده است. جالب اینجاست که کربوپلاتین به همراه PLD، با بهبود PFS، آلپوسی، نورپاتی و واکنش‌های آلرژیک کمتر نسبت به کربوپلاتین و پکلی تاکسل همراه می‌باشد.

سایتوریداکشن ثانویه

از نظر ثنوری، بیمارانی که از نظر مدیکال و تغذیه‌ای، مطلوب هستند و Disease-free interval طولانی و عود لگنی یا شکمی ایزوله دارند، به احتمال زیاد از سود survival جراحی برخوردار می‌شوند. DESKTOP I یک مطالعه آلمانی است که به صورت گذشته‌نگر، در ۲۶۷ زن با عود بیماری، سایتوریداکشن ثانویه را ارزیابی کرد. زنانی که در دبالکینگ ثانویه، رزکشن

دپوزیت‌های متاستاتیک تومور در معاینه فیزیکی و تصاویر رادیولوژیک نشان می‌دهند. گزینه‌های کموتراپی موجود احتمالاً برای این گروه از بیماران سودی ندارد. مناسب‌ترین درمان، مداخله زودهنگام با سرویس طب تسکینی است و بیماران با PS ۰ تا ۲ باید قویاً جهت شرکت در کلینیکال تریال‌ها برای ارزیابی درمان‌های جدید، در نظر گرفته شوند.

زمانی که پس از درمان اولیه به remission رسیدند و سپس در طی ۶ ماه عود کردند به عنوان platinum resistant در نظر گرفته می‌شوند و گروهی هستند که احتمالاً درمان‌های معمول برای آن‌ها بی‌اثر است یا در بهترین حالت، سود کوتاه مدت دارد. این بیماران نیز باید قویاً برای شرکت در کلینیکال تریال‌ها در نظر گرفته شوند. در غیاب یک مطالعه درمانی جدید، بیشتر بیماران با بیماری platinum resistant با تک داروهایی مانند دوکسوروبیسین لیپوزومال پگیله (PLD) یا توپوتکان و دیگر عوامل درمان می‌شوند.

زمانی که بین ۱۲-۶ ماه بعد از کموتراپی خط اول بر پایه پلاتینوم عود می‌کنند به عنوان partially platinum sensitive طبقه‌بندی می‌شوند و می‌توانند از کموتراپی مجدد بر پایه پلاتینوم سود ببرند، هر چند اثر درمانی آن کمتر از زنان platinum sensitive می‌باشد. بیماران با بیماری partially platinum sensitive همچنین می‌توانند برای شرکت در کلینیکال تریال‌ها در نظر گرفته شوند تا داروها و ترکیبات جدید برای





مطالعه فاز III نشان داد که کموتراپی دابلت پکلی تاکسل - پلاتینوم به عنوان استاندارد برای بیماری عودکننده حساس به پلاتینوم می‌باشد.

یک تریال فاز III توسط Viens و همکاران، پکلی تاکسل (175 mg/m^2) با انفوزیون سه ساعته و سپس آنالوگ پلاتینوم نسل سوم، اگزالی پلاتین (130 mg/m^2) با انفوزیون دو ساعته را مورد مطالعه قرار دادند و نتایج به این صورت بود که به نظر می‌رسد، این دارو معادل دیگر آنالوگ‌های پلاتینوم باشد. Brewer و همکاران یک مطالعه فاز III انجام دادند که سپس پلاتین (30 mg/m^2) + جمسیتابین (600 mg/m^2) در روزهای ۱ و ۸ و هر ۲۸ روز را برای زنان با بیماری platinum-refractory بررسی کردند. در میان ۲۷ نفر، چهار CR و پنج PR وجود داشت که پاسخ کلی ۱۶٪ را نشان می‌داد. سیزده بیمار (۵۴٪) بیماری پایدار داشتند. زمان متوسط تا پیشرفت ۵/۴ ماه و زمان OS ۱۴/۹ ماه بوده است. توکسیسیتی‌های گرید ۴ در درجه اول هماتولوژیک بود. Pfistere و همکاران، ۳۵۶ بیمار با عود حساس به پلاتینوم به کربوپلاتین به تنهایی ($AUC=5$) روز اول) یا کربوپلاتین ($AUC=4$) روز اول) + جمسیتابین (1000 mg/m^2) روز ۱ و ۸) رندومایز کردند. سیکل‌ها هر ۲۱ روز تکرار می‌شدند و هدف اصلی PFS بود. در مدت ۱۷ ماه پیگیری، HR برای PFS به نفع کربوپلاتین + جمسیتابین بود. این ترکیب همچنین میزان پاسخ بالاتری داشته است.

کامل را تجربه کردند نسبت به زنان با بیماری باقیمانده قابل مشاهده پس از جراحی، بقاء طولانی‌تری داشتند. متغیرهای مرتبط با رزکشن کامل شامل PS صفر، Stage موقع تشخیص، تومور باقیمانده پس از جراحی اولیه و نبود آسیت بوده است. سپس این کرایتریای شناسایی شده به صورت آینده‌نگر در ۱۲۹ زن platinum sensitive در تریال DESKTOP II ارزیابی و تأیید شد. پس از آن مطالعه فاز III DESKTOP III/ENGOTOV20 III، ۴۰۷ بیمار platinum sensitive را در عود اول یا دوم مورد مطالعه قرار داد. رزکشن کامل در ۶۷٪ جمعیت تحت مطالعه به دست آمد و متوسط PFS با و بدون سایتوریداکشن ثانویه به ترتیب ۱۹/۶ ماه و ۱۴ ماه بوده است. به استثنای موارد مکرر میلوپارشن در گروه بدون جراحی، هیچ تفاوت قابل توجهی در عوارض جانبی حاد گرید ≤ 3 مشاهده نشد، داده‌های DESKTOP III هنوز در حال رشد هستند.

دابلت‌های بر پایه پلاتینوم برای عود

platinum sensitive

در Parmar، ICON-4 و همکاران، ۸۰۲ بیمار با کانسر تخمدان platinum sensitive را به دو گروه پکلی تاکسل + پلاتینوم یا کموتراپی بر پایه پلاتینوم معمول بر اساس انتخاب پزشک رندومایز کردند. در طی ۴۲ ماه پیگیری، OS و PFS به طور قابل توجهی در گروه پکلی تاکسل + پلاتینوم بهبود یافت. این





شاخص درمانی بهتر کربوپلاتین - PLD، این رژیم را به یک گزینه آلترناتیو عالی به جای پلاتینوم - پکلی تاکسل برای عود حساس به پلاتینوم در کانسر تخمدان، تبدیل کرده است.

گزینه‌های کموتراپیک غیر پلاتینوم برای عود platinum-resistant

Bokkel Huinink و همکاران، تریالی در مورد توپوتکان انجام دادند. محققان، ۲۲۶ بیمار با عود بیماری را به پکلی تاکسل (175 mg/m^2 طی ۳ ساعت) یا توپوتکان ($1/5 \text{ mg/m}^2$ ، انفوزیون ۳۰ دقیقه، روزهای ۱ تا ۵) رندومایز کردند. سیکل‌ها هر ۲۱ روز تکرار می‌شد. همه بیماران پس از یک رژیم بر پایه پلاتینوم، پروگرس کردند و همه دارای بیماری قابل اندازه‌گیری بودند. یک افزایش غیر قابل توجه در میزان پاسخ در میان بیماران درمان شده با توپوتکان (۲۰/۵٪) در مقایسه با پکلی تاکسل (۱۳/۲٪) وجود داشت. اگرچه مدت زمان متوسط پاسخ به طور قابل توجهی متفاوت نبود اما زمان متوسط تا پروگرس، به نفع توپوتکان بود. نوتروپنی در گروه درمان شده با توپوتکان بیشتر بود اما کوتاه مدت و غیر تجمعی بود. توپوتکان در سال ۱۹۹۶ توسط FDA و EMA برای درمان کانسر تخمدان تأیید شد.

در تریال مربوط به PLD، Gordon و همکاران، ۴۷۴ بیمار با بیماری قابل اندازه‌گیری را که بعد از کموتراپی

اگرچه میلو ساپرسن در گروه ترکیبی به طور قابل توجهی بالاتر بود اما عوارضی مانند تب و نوتروپنی یا عفونت‌ها ناشایع بود. کمتر از ۵٪ بیماران در هر دو بازو، دچار نوروپاتی حرکتی یا حسی شدند. در سال ۲۰۰۶، ترکیب کربوپلاتین + جمسیتابین در ایالات متحده، تأیید شد که جای تعجب داشت چرا که فقط بر اساس نتایج مثبت PFS بود.

تریال فاز CALYPSO III توسط Pujade Lauraine و همکاران، کارآیی و ایمن بودن کربوپلاتین (175 mg/m^2) هر ۲۸ روز را با کربوپلاتین (30 mg/m^2) + پکلی تاکسل (175 mg/m^2) هر ۲۱ روز را بررسی کردند. حداقل شش سیکل تجویز شد و بیماران شامل ۹۷۶ زن با عود < 6 ماه پس از درمان خط اول یا دوم بر پایه تاکسان و پلاتینوم بودند. در طی ۲۲ ماه پیگیری، PFS در بازوی کربوپلاتین - PLD (۱۱/۳ ماه) از نظر آماری بالاتر از بازوی کربوپلاتین - پکلی تاکسل (۹/۴ ماه) بود. اگرچه میزان سندرم hand-foot، تهوع و موکوزیت در بازوی کربوپلاتین - PLD به طور قابل توجهی بالاتر بود اما توکسیسیتی غیر هماتولوژیک شدید منجر به قطع زود هنگام دارو در بازوی کربوپلاتین - پکلی تاکسل بیشتر رخ داد. همچنین آلوپسی گرید ≤ 2 ، واکنش‌های افزایش حساسیتی و نوروپاتی حسی نیز در این گروه بالاتر بود. CALYPSO بزرگترین تریال فاز III رندومایز در عود کانسر تخمدان بود. PFS بهبود یافته و





در مطالعه فاز GOG II، بیماران با عود platinum-resistant با انفوزیون وریدی pemetrexed (900 mg/m^2) طی ۱۰ دقیقه هر ۲۱ روز درمان شدند. در این مطالعه، بیماران تا زمان پروگرشن یا توکسیسیتی غیر قابل قبول درمان شدند. متوسط PFS ۲/۹ ماه و متوسط OS ۱۱/۴ ماه بود. اگرچه بر اساس این نتایج هنوز مورد تأیید FDA برای کانسر تخمدان نمی‌باشد اما در سال ۲۰۰۹، NCCN، Pemetrexed را به صورت تک دارو برای عود platinum-resistant پیشنهاد کرد.

یک تریال فاز II توسط GOG در ۴۸ بیمار، پکلی تاکسل هفتگی (80 mg/m^2) را در ۴۸ بیمار با کانسر تخمدان مقاوم به پلاتینوم-پکلی تاکسل ارزیابی کرد. میزان پاسخ، ۲۰/۹٪ بود و عوارض جانبی جدی نسبتاً ناشایع بود. نهایتاً Coleman و همکاران در تریال فاز GOG II، پکلی تاکسل متصل به آلبومین نانوپارتیکل (Abraxane) را به صورت 100 mg/m^2 در روزهای ۱، ۸ و ۱۵ طی یک برنامه ۲۸ روزه تجویز کردند. در میان ۴۷ بیمار ارزیابی شده با کانسر تخمدان مقاوم به پلاتینوم، یک CR و ده PR اثبات شده و ۱۷ زن بیماری پایدار داشتند. متوسط PFS ۴/۵ ماه و متوسط OS ۱۷/۴ ماه بود. هیچ حادیت گرید ۴ وجود نداشت و اکثر حادیت گرید ۳، هماتولوژیک بودند.

خط اول بر پایه پلاتینوم عود کردند یا به آن پاسخ ندادند را به دو گروه توپوتکان ($1/5 \text{ mg/m}^2$) روزهای ۱-۵ هر ۲۱ روز) یا PLD (50 mg/m^2) هر ۲۸ روز) رندومایز کردند. میزان پاسخ کلی، PFS و متوسط OS بین دو بازو مشابه بود اما در میان بیماران حساس به پلاتینوم، درمان با PLD با بهبودی قابل توجهی در PFS از نظر آماری مرتبط بوده است. PLD ابتدا در سال ۱۹۹۹ برای کانسر تخمدان مقاوم به پلاتینوم، تأیید شد و سپس در سال ۲۰۰۵ برای عود حساس به پلاتینوم نیز تأیید کامل را دریافت کرد.

در تریال OVA-301، Monk و همکاران، ۶۷۲ بیمار با نخستین عود را به PLD (50 mg/m^2) هر ۲۱ روز در مقابل PLD (30 mg/m^2) و سپس انفوزیون ۳ ساعته تراکتدین ($1/1 \text{ mg/m}^2$) هر ۲۱ روز، رندومایز کردند. End point اولیه PFS بود. ترکیب تراکتدین و PLD در مقایسه با PLD به تنهایی، بهبود PFS و میزان پاسخ کلی را نشان داد. به علاوه، یک افزایش فعالیت تراکتدین در ترکیب با PLD در بیماران حساس به پلاتینوم، خصوصاً در آن‌هایی که Platinum-Free Interval بین ۶ تا ۱۲ ماه بود، مشاهده گردید. بر اساس این نتایج، در سال ۲۰۰۹، کمیسیون اروپایی، مجوز بازاریابی تراکتدین را به همراه PLD (یک دابلت کموتراپی غیر پلاتینوم) برای درمان بیماران با کانسر تخمدان حساس به پلاتینوم صادر کرد.





است، اما تنها بواسیزوماب، خصوصاً برای درمان زنان با بیماری پیشرفته تازه تشخیص داده شده و کانسر تخمدان حساس و مقاوم به پلاتینوم، مورد تأیید FDA قرار گرفت. نهایتاً بر اساس دو تریال فاز II رندومایز، ترکیبات بدون کموتراپی به صورت درمان آنتی آنژیوژنز و دیگر درمان‌های تارگت در تریال‌های فاز III، تحت تحقیق هستند که شامل Cediranib و PARPi، ترکیب بواسیزوماب با TVDA (Tumor Vascular-Disrupting Agent) به نام Fosbretabulin می‌باشد.

GOG 0218

GOG 218، نخستین تریال رندومایز فاز III درمان تارگت در هر کانسر ژنیکولوژیک بود. این تریال منجر به تأیید FDA و EMA برای استفاده از بواسیزوماب (۱۵ mg/kg هر ۲۱ روز) با کموتراپی ترکیبی استاندارد بر پایه پلاتینوم و تاکسان (و سپس بواسیزوماب نگهدارنده ۱۵ mg/kg هر ۲۱ روز برای ۱۵ سیکل) برای درمان ادجوانت اولیه گردید.

OCEANS

تریال‌های فاز III باقیمانده بواسیزوماب، در عود EOC حساس و مقاوم به پلاتینوم بود. مطالعه OCEANS - مطالعه‌ی کربوپلاتین و جمسیتابین به همراه بواسیزوماب در بیماران با کانسر تخمدان، پریئوتن یا لوله فالوپ - اثربخشی و ایمنی بواسیزوماب

EORTC 5595: درمان زودهنگام عود در مقابل

درمان تأخیری

Rustin و همکاران، ۵۲۹ بیمار را برای بررسی مزایای درمان زودرس عود کانسر تخمدان بر اساس افزایش غلظت CA125 در مقایسه با درمان تأخیری، رندومایز کردند. در زمان رندومیزیشن، همه بیماران در remission کامل بعد از کموتراپی خط اول بر پایه پلاتینوم بودند و غلظت CA125 سرم نرمال بود. معاینه بالینی و اندازه‌گیری CA125 برای همه بیماران هر ۳ ماه انجام می‌شد. رندومیزیشن به درمان زودرس در مقابل درمان تأخیری زمانی رخ داد که سطح CA125 به دو برابر حد فوقانی سطوح نرمال رسید. End point اولیه، OS بود. در مدت ۵۶/۹ ماه پیگیری از رندومیزیشن و بعد از ۳۷۰ مرگ در کل جمعیت مورد مطالعه، هیچ شواهدی از تفاوت OS بین درمان زودهنگام و تأخیری وجود نداشت.

درمان آنتی آنژیوژنز

فعالیت بواسیزوماب در کانسر تخمدان، اولین بار در سه مطالعه فاز III جداگانه در عود بیماری، نشان داده شد. علی‌رغم ۹ کلینیکال تریال رندومایز فاز III مثبت که شامل پنج داروی آنتی آنژیوژنز در EOC پیشرفته تازه تشخیص داده شده (بواسیزوماب و Nintedanib)، درمان نگهدارنده (Pazopanib)، عود حساس به پلاتینوم (بواسیزوماب و Cediranib) و عود Platinum-resistant (بواسیزوماب و Trebananib)





اصلاح شده از انجام این مداخله در زنان با بیماری حساس به پلاتینوم دفاع کرد. Genentech برای اولین بار در سال ۲۰۱۴، تأیید بواسیزوماب را در کانسر تخمدان مقاوم به پلاتینوم به دست آورد و سپس در سال ۲۰۱۶ برای بیماری حساس به پلاتینوم و درمان خط اول تأیید گردید.

مهارکننده‌های PARP

اثرات بالینی وضعیت موتاسیون BRCA1/2

در زنان حامل موتاسیون BRCA1، ریسک ابتلا به کانسر برست در تمام طول عمر ۸۰٪ و کانسر تخمدان ۵۰٪ می‌باشد. زنان با موتاسیون BRCA2، ۵۰٪ ریسک کانسر برست و ۲۰٪ ریسک کانسر تخمدان دارند. حدود ۱۵-۱۰٪ زنان مبتلا به کانسر تخمدان، موتاسیون مخرب ژرم لاین BRCA1/2 دارند. در مقایسه با بیماری اسپورادیک، کانسر تخمدان در زنان با موتاسیون‌های BRCA1 با ویژگی‌های زیر مشخص می‌شود: سن ابتلای پایین‌تر (سن متوسط، اوایل تا اواسط ۵۰ سالگی)، پاسخ نسبتاً بیشتر به کموتراپی ترکیبی بر پایه پلاتینوم، در میان افرادی که پس از درمان اولیه به remission بالینی رسیدند، Disease-free interval طولانی‌تر قبل از عود دارند.

این ویژگی‌های بالینی در میان زنان با ژن‌های Wild-Type BRCA1/2 که از خود فوتوتیپ BRCAness را نشان می‌دهند، به درجات متفاوتی

را در درمان بیماران با عود حساس به پلاتینوم کانسر تخمدان ارزیابی کرد. به طور کلی، بیماران به طور رندوم به دو گروه کربوپلاتین + جمسیتابین + بواسیزوماب یا کربوپلاتین + جمسیتابین + پلاسبو برای ۶-۱۰ سیکل، تقسیم شدند. سپس بواسیزوماب یا پلاسبو تا پیشرفت بیماری ادامه یافتند. متوسط PFS برای بازوی بواسیزوماب بهتر از بازوی کنترل بود. افزودن بواسیزوماب به طور قابل توجهی باعث بهبود میزان پاسخ گردید. در زمان آنالیز نهایی PFS، داده‌های OS در حال رشد بودند و ۱۴۱ مرگ وجود داشت.

علاوه بر مطالعه بواسیزوماب در افراد حساس به پلاتینوم، GOG 0213، نقش جراحی سایتوریداکتیو ثانویه را بررسی کرد. تریال فاز III رندومایز در سراسر ایالات متحده، ژاپن و کره جنوبی انجام شد. بیماران واجد شرایط کسانی بودند که با کموتراپی پلاتینوم به CR بالینی رسیدند و تا حداقل ۶ ماه بعد از آخرین انفوزیون پلاتینوم، بدون بیماری بودند. بیماران به دو گروه کموتراپی استاندارد (کربوپلاتین با $AUC=5$ + پکلی تاکسل 175 mg/m^2) هر ۲۱ روز با و بدون کموتراپی تقسیم شدند. همچنین بیماران گروه بواسیزوماب، این دارو را به عنوان درمان نگهدارنده هر ۲۱ روز تا پروگرشن بیماری یا توکسیسیتی غیر قابل قبول دریافت کردند. End point اولیه، OS بود. اگرچه آنالیز OS، قابل توجه نبود اما آنالیز بر اساس Treatment-free interval





این دو مطالعه موجب شناسایی تعداد کل ژن‌های مرتبط با کانسر ارثی تخمدان شده‌اند.

مهارکننده‌های PARP و کمبود

Recombination Homologous

به دلیل خطاهای تکثیر و محصولات جانبی توکسیک سیکل سلولی، DNA تحت آسیب دائمی می‌باشد که منجر به تغییرات توالی می‌شود. چندین مکانیسم برای تسهیل ترمیم DNA تکامل یافته‌اند، از جمله ترمیم برش نوکلئوتید، ترمیم برش پایه، ترمیم مجدد هومولوگ و اتصال غیر هومولوگ. آنزیم PARP در هسته سلول یافت می‌شود و در اثر آسیب DNA فعال می‌شود تا شکستگی‌های تک رشته‌ای DNA را شناسایی کند. روند ترمیم شکستگی‌های تک رشته‌ای DNA توسط PARP با فعالیت PARPiها قطع می‌شود. خلاصه این اقدامات توسط PARPi منجر به پیشرفت شکستگی‌های تک رشته‌ای به شکستگی‌های دو رشته‌ای می‌شود که به طور معمول توسط ترمیم هومولوگ، ترمیم می‌شد. زنان با موتاسیون‌های ژرم لاین BRCA1/2 که دچار کانسر برست و/یا تخمدان می‌شوند عموماً این کار را به دلیل کمبود نوترکیبی هومولوگ (HRD) در بافت‌های در معرض خطر انجام می‌دهند (اپیتلیوم داکتال و لوله فالوپ). در چنین مواردی آل مکمل BRCA1/2 مختل شده و منجر به عدم وجود یا نقص پروتئین BRCA1/2 می‌شود. در سلول‌های با

وجود دارد. جالب توجه است که در میان زنان با موتاسیون‌های BRCA1/2 که تحت RRSO قرار گرفته‌اند، تعداد زیادی کارسینوم مخفی لوله فالوپ (در صورت عدم وجود ضایعه مربوطه در تخمدان) گزارش شده است. علاوه بر این، یک مطالعه دقیق پاتولوژیک در زنان بدون علامت با موتاسیون‌های ژرم لاین BRCA1/2 انجام شده است که احتمال پیش‌ساز کارسینوم سروز با گرید بالا (serous tubal intraepithelial carcinoma [STIC]) را کشف کرده است. این یافته پاتولوژیک اغلب در سلول‌های اپیتلیال ترشخی در انتهای فیمبریای لوله فالوپ شناسایی می‌شود.

دیگر ژن‌های مورد علاقه

Norquist و همکاران، ۱۹۱۵ زن مبتلا به کانسر تخمدان با DNA ژرم لاین از دانشگاه واشنگتن و تریال‌های فاز GOG III را ارزیابی کردند. در مجموع، ۲۰۸ بیمار (۱۵٪) موتاسیون BRCA1/2 و ۸ بیمار (۴٪) موتاسیون در ژن‌های ترمیم‌کننده DNA داشتند. Lilyquist و همکاران ۷۷۶۸ مورد کانسر تخمدان از نژاد اروپایی را با یک پانل چند ژنی جهت تشخیص تغییرات پاتوژنیک مورد مطالعه قرار دادند. این تیم، تغییرات را در ۱۱ ژن شناسایی کرد و ۸ ژن باعث افزایش ریسک پنج برابری یا بیشتر برای کانسر تخمدان (BRCA1, BRCA2, BRIP1, MSH2, MSH6, RAD51C و RAD51D) شدند.





وسیع‌ترین اندیکاسیون همه PARPi های موجود می‌باشد.

خلاصه مطالعات کلیدی فاز II

دو تریال فاز II رندومایز از مونوتراپی اپاریب در کانسر تخمدان، در جمعیت با موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 عودکننده، PARPi را مستقیماً در برابر PLD (50 mg/m^2 - وریدی - هر ۲۸ روز) و پلاسبو را در شرایط نگهدارنده در عود حساس به پلاتینوم، مورد مطالعه قرار دادند. PFS قابل مقایسه بین PLD و دو دوز اپاریب (۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) در اولین مطالعه گزارش شده است و تمایل غیر قابل توجهی به ORR بالاتر با دوز بالاتر اپاریب وجود داشت. در مقایسه با پلاسبو، اپاریب (۴۰۰ mg دو بار در روز)، مزیت ۳-۶ ماهه در PFS و سود حتی بیشتر در میان حاملان موتاسیون BRCA1/2 داشته است. هیچ بهبودی در OS وجود نداشت. عوارض جانبی (عمدتاً درجه ۱ یا ۲) در گروه اپاریب بیشتر از گروه پلاسبو گزارش شد و شامل تهوع، خستگی، استفراغ و آنمی بوده است. این مطالعه باعث شد تا EMA، اپاریب را به عنوان درمان نگهدارنده، تأیید کند. بعد از تأیید EMA، داده‌ها را به FDA ارسال کرد که رأی مخالف داشت و در انتظار داده‌های فاز III می‌باشد. سپس داده‌های اضافی از مطالعه ۴۲ ارسال شد که در نهایت منجر به تأیید اپاریب توسط FDA به عنوان درمان خط

نقص ترمیم هومولوگ (موتاسیون‌های BRCA1/2)، یکپارچگی کروموزومی از بین می‌رود. همانندسازی و سیکل سلولی متوقف و آپوپتوز ایجاد می‌شود. عوامل مهم تعیین‌کننده فعالیت PARPi در کانسر تخمدان شامل اثر مولکولار، وضعیت حساسیت به پلاتینوم و تعداد خطوط درمان‌های قبلی است.

OLAPARIB

اپاریب، یک داروی خوراکی مهارکننده PARP-1 و PARP-2 می‌باشد و اولین PARPi می‌باشد که مورد تأیید FDA قرار گرفت. کپسول‌های اپاریب با دوز ۴۰۰ mg دو بار در روز به عنوان درمان خط چهارم (و بیشتر از آن) در زنان با کارسینوم اولیه تخمدان، لوله فالوپ یا پریتوتن با موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 تأیید شد. این سرعت تصویب که در ۱۹ دسامبر ۲۰۱۴ در ایالات متحده انجام شد قبل از تأیید EMA برای اپاریب به عنوان درمان نگهدارنده در عود بیماری برای زنان با موتاسیون‌های ژرم لاین BRCA1/2 که به درمان بر پایه پلاتینوم پاسخ دادند، بوده است. در ۱۷ اگوست ۲۰۱۷، FDA قرص‌های اپاریب را به عنوان درمان نگهدارنده برای بیماران با عود حساس به پلاتینوم کانسر تخمدان که پاسخ کامل یا نسبی به درمان پلاتینوم خط دوم دادند، تأیید کرد. این اندیکاسیون درمان نگهدارنده نیاز به آزمایش BRCA1/2 ندارد. از آنجا که اپاریب برای کانسر برست HER2/neu منفی نیز تأیید شده است،





Cediranib، بررسی کردند. رژیم ترکیبی بدون کموتراپی با PFS ۱۷/۷ ماه و با کموتراپی اپاریب ۹ ماه بوده است. خستگی گرید ۳ یا ۴، اسهال و هایپرنتشن در گروه ترکیبی، شایع تر بود. این داده‌ها مسیر رو به جلو را برای مطالعه ترکیب PARPi و آنتی آنژیوژنز در تریال‌های فاز III رندومایز ایجاد کرده است.

ترکیبات جدید اپاریب و درمان آنتی آنژیوژنز

اخیراً ترکیب اپاریب و Cediranib در دو تریال فاز III رندومایز مورد مطالعه قرار گرفت: NRG GY004 در جمعیت حساس به پلاتینوم و NRG GY005 در جمعیت مقاوم به پلاتینوم. یک تریال فاز III رندومایز، اپاریب را با درمان آنتی آنژیوژنز (خصوصاً بواسیزوماب) ترکیب کرد که تریال نگهدارنده خط اول معروف به PAOLA-1 می‌باشد. PFS در هر یک از این مطالعات، end point اولیه است.

مطالعات SOLO

تریال‌های فاز III (Study of olaparib in SOLO III ovarian cancer) محدود به زنان با کانسره‌های تخمدان سرروز با گرید بالا و با موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 اثبات شده، می‌باشند. PFS در همه این مطالعات، end point بوده است. SOLO-1، ۳۴۴ بیمار را با نسبت ۲:۱ به درمان نگهدارنده با اپاریب

چهارم یا بیشتر گردید. در یک تریال فاز II، Kaufman و همکاران، ۲۹۸ بیمار با موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 و عود مقاوم به پلاتینوم کانسر تخمدان و کانسر برست درمان شده با ۳ لاین یا بیشتر کموتراپی برای بیماری متاستاتیک و کانسر پروستات castration-resistant و کانسر پانکراس با درمان جمسیتابین قبلی را وارد مطالعه کرد و با اپاریب mg ۴۰۰ دو بار در روز درمان کرد. end point اولیه، میزان پاسخ بود. از میان ۱۹۳ زن در کوهورت کانسر تخمدان، میزان پاسخ ۳۱/۱٪ و در میان زنان با بیماری قابل اندازه‌گیری، ۳۴٪ بود. بیماری پایدار به مدت ۸ هفته یا بیشتر در ۴۰٪ زنان در گروه کانسر تخمدان مشاهده شد. متوسط PFS در گروه کانسر تخمدان، برست، پانکراس و پروستات به ترتیب ۷، ۳/۷، ۴/۶ و ۷/۲ ماه بوده است. عوارض جانبی گرید ۳ یا بیشتر در افراد با کانسر تخمدان شامل آنمی، درد شکمی، خستگی و استفراغ بوده است. دو تریال فاز II دیگر جای تأمل دارند. در مطالعه ۴۱، Oza و همکاران، کربوپلاتین - پکلی تاکسل را با و بدون اپاریب در عود حساس به پلاتینوم کانسر تخمدان بررسی کردند و قابل تحمل بودن این رژیم تریپلت را با بهبودی قابل توجه در PFS نشان دادند. بیشترین سود در بیماران با موتاسیون‌های شناخته شده BRCA1/2 بوده است. Liu و همکاران در یک تریال فاز II رندومایز، ترکیب جدید اپاریب را با و بدون آنتی آنژیوژنز خوراکی





بیماری یا توکسیسیتی درمان اندازه‌گیری می‌شد و نیز quality-adjusted PFS بهبود یافت. بر اساس داده‌های SOLO-2، در ۱۷ آگوست ۲۰۱۷، FDA، قرص‌های الپاریب برای درمان نگهدارنده بیماران با کانسر تخمدان، لوله فالوپ و یا کانسر پریوتون که به کموتراپی پلاتینوم پاسخ کامل یا نسبی دادند، تأیید شد.

SOLO-3 نیز حدود ۴۱۱ بیمار با عود حساس به پلاتینوم را پس از اتمام دو یا بیشتر لاین کموتراپی بر پایه پلاتینوم را مورد مطالعه قرار داد. بیماران به مونوتراپی با الپاریب (۳۰۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز) و یا کموتراپی تک دارویی به انتخاب پزشک (به عنوان مثال پکلی تاکسل، توپوتکان، PLD و جمسیتابین) رندومایز شدند.

RUCAPARIB

روکاپاریب یکی دیگر از مهارکننده‌های خوراکی PARP-1 و PARP-2 می‌باشد که در ۶ آوریل ۲۰۱۵ بر اساس نتایج تراپال ARIEL-2 در کانسر تخمدان تأیید شد. این مطالعه فاز II روی ۲۰۴ بیمار با بیماری حساس به پلاتینوم و high-grade که حداقل یک رژیم قبلی کموتراپی دریافت کردند و با تأکید بر شناسایی یک signature مولکولار جهت پیش‌بینی سود بالینی انجام شد. وضعیت شناخته شده BRCA1/2 محدود به ۱۵ بیمار بود. سپس بیماران به زیرگروه‌های مولکولی HRD تقسیم

(۳۰۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز) و یا پلاسبو بعد از کموتراپی خط اول بر پایه پلاتینوم رندومایز کردند. در ۲۷ ژوئن ۲۰۱۸، Astra-zeneca با انتشار یک بیانیه مطبوعاتی نشان داد که الپاریب به طور قابل توجهی، پیشرفت بیماری را به تأخیر می‌اندازد. در تراپال SOLO-2، ۲۹۴ بیمار با عود حساس به پلاتینوم کانسر تخمدان و موتاسیون BRCA1/2 که دو یا بیشتر لاین کموتراپی را تکمیل کردند به مونوتراپی با قرص‌های الپاریب (۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز) یا پلاسبو رندومایز شدند. دو گروه از نظر سن، تعداد رژیم‌های پلاتینوم قبلی، platinum-free interval و پاسخ به درمان پلاتینوم کاملاً متعادل بودند. PFS در گروه الپاریب ۱۹/۱ ماه و در گروه پلاسبو ۵/۵ ماه بوده است که قویاً به نفع مونوتراپی با الپاریب بوده است. این سود PFS، از تأخیر در زمان اولین درمان بعدی، حمایت می‌کند. داده‌های OS در زمان ارائه کامل نشده بود. در SOLO-2، شایع‌ترین عوارض جانبی با الپاریب، تهوع گرید ۱ یا ۲، خستگی یا آستنی، آنمی و استفراغ بوده است. آنمی شایع‌ترین عارضه جانبی گرید ≤ 3 بوده است. قطع الپاریب در ۱۱٪ بیماران رخ داد که عمدتاً به دلیل حوادث هماتولوژیک (مانند آنمی و نوتروپنی) بود. هیچ اثر مخرب قابل توجهی در درمان نگهدارنده با قرص الپاریب در مقایسه با پلاسبو وجود نداشت. در درمان نگهدارنده با الپاریب، «کیفیت زندگی خوب» که با زمان بدون علائم





ARIEL-3 و ARIEL-4

ARIEL-3 یک تریال فاز III رندومیز است که بیماران حساس به پلاتینوم را که دو یا بیشتر رژیم پلاتینوم قبلی دریافت کردند را به سه گروه تقسیم کرد تا اثر روکاپاریب را به عنوان درمان نگهدارنده ارزیابی کند. این زیرگروه‌ها شامل: موتاسیون ژرم لاین یا سوماتیک BRCA1/2، HDR (شامل هر یک از BRCA1/2 موتانت یا BRCA1/2 Wild-Type/LOH High) و جمعیت با قصد درمان بوده است. Coleman و همکاران گزارش کردند که PFS به طور قابل توجهی در تمام زیرگروه‌های روکاپاریب بیش از پلاسبو بهبود یافته است. شایع‌ترین عوارض جانبی گرید ≤ 3 با روکاپاریب شامل آنمی و افزایش آلانین و آسپارت آمینوترانسفراز بوده است. در ۶ آوریل ۲۰۱۸، روکاپاریب به عنوان درمان نگهدارنده خط دوم در کانسر تخمدان حساس به پلاتینوم، تأیید شد. از آنجا که روکاپاریب اندیکاسیون نگهدارنده خط دوم (و بیشتر) و نیز اندیکاسیون درمان خط سوم و بیشتر (برای موتاسیون ژرم لاین یا سوماتیک BRCA1/2) دارد، بیشترین رد پای PARPiها را در کانسر تخمدان دارد.

سرانجام، تریال در حال انجام ARIEL-4 به عنوان تریال فاز III رندومیز تأییدی برای مطالعه فاز II ARIEL-2 عمل خواهد کرد.

شدند: موتاسیون BRCA1/2، BRCA1/2-Like و با بیومارکر منفی. بیماران تا زمان پروگرشن با روکاپاریب (۶۰۰ میلی گرم خوراکی دو بار در روز) درمان شدند. ORR بر اساس CA125 + RECIST در گروه موتاسیون BRCA1/2 بالاتر (۸۲٪) و پس از آن در گروه BRCA1/2-Like (۴۳٪) و گروه بیومارکر منفی (۲۲٪) بوده است. مدت زمان متوسط PFS در این سه گروه به ترتیب، ۱۲/۸ ماه، ۵/۷ ماه و ۵/۲ ماه بوده است. توکسیسیتی گرید ۳ یا ۴ محدود به آنمی (۲۲٪) و افزایش ترانس آمینازها (۱۲٪) بوده است. در ۱۹ دسامبر ۲۰۱۶، FDA، روکاپاریب را برای عود کانسره‌های تخمدان، لوله یا پریتون با موتاسیون ژرم لاین و/یا سوماتیک BRCA1/2 که با دو یا بیشتر رژیم کموتراپی درمان شدند، تأیید کرد. این تأیید بر اساس بخش ۱، ARIEL-2 و مطالعه ۱۰ بوده است. جمعیت بیماران شامل ۱۰۶ زن با موتاسیون‌های ژرم لاین و/یا سوماتیک BRCA1/2 بوده است که دو یا بیشتر لاین درمان قبلی دریافت کردند. پس از مواجهه با روکاپاریب ۶۰۰ mg دو بار در روز، میزان پاسخ ۵۴٪ (شامل ۹٪ CR) و متوسط مدت زمان پاسخ ۹/۲ ماه بوده است. یک کوهورت فاز II از زنان با ۳ یا بیشتر لاین کموتراپی قبلی در حال حاضر در بخش ۲ ARIEL-2 انجام می‌شود.



رزیدنت یار اولین استارتاپ آموزش پزشکی در کشور

مشترک ارجمند، متخصص گرامی؛

به منظور تسهیل در امر خدمات رسانی به شما یزرگواران و جهت رسیدگی سریع به مشکلات و ثبت انتقادات و پیشنهادات، همچنین به جهت خرید آسان و سریع می‌توانید با مراجعه به سایت و فروشگاه اینترنتی و اپلیکیشن موسسه از این امکانات بهره‌مند شوید.

فروشگاه اینترنتی:

در این فروشگاه تمامی محصولات و خدمات درج گردیده است. شما می‌توانید با مراجعه به رشته خود، از انواع محصولات حوزه نشر و توضیحاتی در خصوص آموزش و آخرین تغییرات منابع آزمون ارتقاء و بوردا آگاه شوید و خرید آسان و مطمئنی را تجربه کنید.

اپلیکیشن Residentyar:

دراپلیکیشن رزیدنت یار که قابل استفاده و دریافت از: ✓ APP Store ✓ Play Store می‌باشد، دسترسی به کتاب پیش رو بصورت رایگان و استفاده از تمامی محصولات آموزشی میسر گردیده است. روزانه در حال اضافه شدن محتوا آموزش پزشکی موثر و مدون مخصوص شما رزیدنت و متخصص گرامی خواهد بود.

آموزش:

کلاسهای حقیقی و مجازی رزیدنت یار در اپلیکیشن و یا تماس با همکاران کارشناس آموزش به راحتی میسر خواهد بود. در صورت مراجعه شما به اپلیکیشن رشته خودتان تمامی محصولات را رؤیت فرمائید.

اخبار:

در این منو آخرین اخبار و اطلاعیه‌های منتشر شده از طرف وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی و همچنین تازه‌های نشر و اخبار موسسه قابل مشاهده است.

پشتیبان آنلاین:

در این منو شما می‌توانید تمامی سوالات، انتقادات و پیشنهادات خود را با ورود به سامانه و ثبت نام در آن، مطرح و حداکثر تا ۲۴ ساعت پاسخ خود را دریافت کنید. در این منو در سایت می‌توانید سوالات خود را مطرح کرده و همکاران ما در اسرع وقت پاسخ مناسب را به شما ارائه می‌نمایند.

خداوند شفا دهنده است

داوطلب گرامی؛

بر خود می‌بالیم که موسسه رزیدنت یار را برای آمادگی آزمون مورد و ارتقاء خود انتخاب نموده‌اید. می‌دانید که رزیدنت‌یار اولین موسسه انتشارات و آموزش پزشکی دارای مجوز در کشور و اولین استارت‌آپ آموزش پزشکی کشور می‌باشد و در تمامی درسنامه‌ها در هر رشته از یک مولف و یا حداقل مولفین استفاده شده است و این امر باعث گردیده تا کتبی یک دست و بدون غلط و با محتوی بسیار قوی در اختیار شما عزیزان قرار بگیرد.

کتابهای درسنامه در رزیدنت‌یار یک جلد کتاب الکترونیک رایگان دارد که حتماً روش استفاده از آن را از همکاران و کارشناسان واحد آموزش بخواهید.

کتابهای درسنامه در رزیدنت‌یار حتماً دارای یک کتاب صوتی مجزای با روشی بسیار غنی را داراست در صورت تمایل قطعاً می‌تواند کارساز و چاره‌ساز باشد.

استفاده از کتب رزیدنت‌یار به لحاظ استفاده از تصاویر و تشریح الگوریتم‌ها و جداول مهم و استفاده از کیس‌های آزمون شفاهی در انتهای هر کتاب و همچنین کتب مرور سریع بسیار مورد پسند متخصص این رشته قرار گرفته است امید موفقیت شما عزیزان در آزمونهای پیش رو گواهی این محتوا قوی خواهد بود.

نظرات و پیشنهادات خود را به آدرس ایمیل موسسه رزیدنت یار ارسال و در انتظار پاسخ مدیریت تولید باشید.

info@residenttyar.com

