

بسم الله الرحمن الرحيم

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



سرشناسه	: دویتا، وینسنت تی، ۱۹۲۵ - م.
عنوان و نام پدیدآور	: DeVita, Vincent T. فصول منتخب دویتا ۱: ویژه متخصصین و رزیدنت‌های گرامی رادیوآنکولوژی Devita 2019 [وینسنت تی. دویتا، تئودور اس. لارنس، استیون روزنبرگ]؛ ترجمه ندا محمدی‌دهدزی.
مشخصات نشر	: تهران: کاردیا ۱۴۰۱.
مشخصات ظاهری	: ۵۴۶ ص.
شابک	: 978-622-5560-14-7
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتاب حاضر ترجمه‌ی بخش‌هایی از کتاب: "Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer practice of oncology, 11th. ed, 2019" است.
موضوع	: سرطان‌شناسی
موضوع	: Oncology
موضوع	: سرطان -- تشخیص
موضوع	: Cancer -- Diagnosis
موضوع	: سرطان -- درمان
موضوع	: Cancer -- Treatment
موضوع	: سرطان -- پرتودرمانی
موضوع	: Cancer -- Radiotherapy
شناسه افزوده	: لارنس، تئودور اس.
شناسه افزوده	: Lawrence, Theodore S.
شناسه افزوده	: روزنبرگ، استیون
شناسه افزوده	: Rosenberg, Steven A.
شناسه افزوده	: محمدی‌دهدزی، ندا، ۱۳۶۷ -، مترجم
رده بندی کنگره	: ۲۶۱RC
رده بندی دیویی	: ۹۹۴/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	: ۷۵۱۶۲۱۱
وضعیت رکورد	: فیبا

عنوان کتاب: فصول منتخب دویتا ۱: DeVita 2019 است.	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت‌یار
ترجمه: دکتر ندا محمدی‌دهدزی	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۱
ناشر: انتشارات کاردیا	تیراژ: ۱۰۰ جلد
صفحه آرا: منیره امیری مقدم، رزیدنت‌یار	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۵۵۶۰-۱۴-۷
طراح و گرافیسیت: رزیدنت‌یار	بهاء: ۴۸۹،۰۰۰ تومان

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰

هر گونه کپی‌برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

فصول منتخب دویتا ۱

ویژه متخصصین و رزیدنت‌های گرامی رادیوانکولوژی

درسنامه به همراه پاسخ تشریحی آزمون‌های ارتقا و مورد سال ۱۴۰۱

DeVita 2019

ترجمه

دکتر ندا محمدی دهدزی

متخصص و دارای مورد تخصصی رادیوانکولوژی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

سخن ناشر:

مؤسسه رزیدنت یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت‌های آموزشی در حیطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۳ سال گذشته از منظر متخصصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث رادیوانکولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و ترجمه فصول منتخب و حساس توسط مولف از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت موسسه رزیدنت یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه کامل این مجموعه، با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

با ما در تماس باشید:

۰۲۱ - ۸۸ ۹۴۵ ۲۰۸

۰۲۱ - ۸۸ ۹۴۵ ۲۱۶

آدرس الکترونیک مؤسسه رزیدنت یار:

www.residenttyar.com

info@residenttyar.com

در تلگرام با ما همراه باشید:

<https://t.me/residenttyar>

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 موفقیت های بیشتر و سریع تر دستیاران عزیز، قدمی هرچند کوچک بردارم. بدیهی است که هیچ مجموعه ای خالی از اشکال نمی باشد و باعث امتنان است که همکاران گرامی، اینجانب را با انتقادات و پیشنهادات سازنده خود در جهت ارائه مجموعه ای کامل تر در ویرایش های بعدی، همراهی بفرمایند. در پایان از تمامی اساتید محترم رادیوانکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که از محضر پرفیض تدریس شان بهره ها برده ام کمال تشکر و قدردانی را دارم. همچنین از تلاش های خواهر عزیزم خانم دکتر نگار محمدی که در ویرایش این ترجمه نقش بسزایی داشتند و نیز خانواده عزیزم که در این مدت صمیمانه مرا همراهی نمودند، سپاسگزاری می کنم. از مؤسسه رزیدنت یار نیز که هدایت کار بنده را تقبل نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

دکتر ندا محمدی

فهرست

فصل ۱ - کانسر تخمدان	۱۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۱	۶۳
فصل ۲ - کانسر آندومتر	۶۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۲	۹۵
فصل ۳ - کانسر سرویکس	۱۰۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۳	۱۴۷
فصل ۴ - تومورهای بدخیم پرست	۱۵۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۴	۲۴۵
فصل ۵ - کانسر مثانه، حالب و لگنچه‌ی کلیه	۲۵۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۵	۳۰۳
فصل ۶ - کانسر پروستات	۳۰۷
سوالات و پاسخنامه فصل ۶	۳۸۷
فصل ۷ - کانسر تستیس	۳۹۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۷	۴۲۷
فصل ۸ - کانسر ریه (NSCLC)	۴۳۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۸	۴۸۷
فصل ۹ - کانسر ریه (SCLC و تومورهای نوروآندوکراین)	۴۹۳
سوالات و پاسخنامه فصل ۹	۵۴۳



کanser تخمدان

فصل ۱ Section 1

بروز و اتیولوژی

اپیتلیوم Coelomic که تخمدان را محصور می‌کند، ایجاد می‌شوند و منشأ امبریونیک مشترکی با کارسینوم اولیه پریتئون 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 کanser تخمدان نقش داشته باشد. فاکتورهای

انجمن کanser آمریکا و مؤسسه ملی کanser (NCI) تخمین می‌زنند که در سال ۲۰۱۸، تقریباً ۲۲۲۴۰ مورد جدید کanser تخمدان و ۱۴۰۷۰ مرگ ناشی از این بیماری وجود دارد. خطر مادام‌العمر برای کanser 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. کانسره‌های تخمدان از تومورهای اپیتلیال، تومورهای استرومایی طناب جنسی، تومورهای ژرم سل بدخیم، تومورهای غیراختصاصی تخمدان و کانسره‌های متاستاتیک به تخمدان تشکیل شده‌اند. تومورهای غیراختصاصی شامل لنفوم و سارکوم، به ترتیب از لنفوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های تخمدان منشأ می‌گیرند. شایع‌ترین تومورهای متاستاتیک تخمدان، کانسره‌های لوله فالوپ، آندومتر، سرویکس، برست، آپاندیس، معده و مجرای گوارشی (که تحت عنوان تومور کروکوبرگ نامیده می‌شود) می‌باشند. کانسره‌های اپیتلیال تخمدان (EOC) شایع‌ترین کanser تخمدان هستند که تقریباً ۹۰٪ موارد را تشکیل می‌دهند. این بدخیمی‌ها از



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 ۱۲-۲۰٪ 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 ($3 \leq$ 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 $65 \leq$





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 خوش‌خیم 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 (آندوسالپنژیوز) ایجاد شود. Pearce و همکاران، افزایش خطر کانسر تخمدان سرور Low-grade، آندومتروئید و clear cell را گزارش کردند. موتاسیون ARID1A در کانسره‌های 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 EOC

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 نولی‌پار 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



پره منوپوز، زنان پست منوپوز که HRT استفاده می کنند و زنان با واریان های خاصی از گلو تاتیون S- ترانسفر از M1 و گلو تاتیون S- ترانسفر از T1 می باشد.

آناتومی و پاتولوژی

کانسر تخمدان در آدنکس ایجاد می شود که شامل تخمدان ها، لوله های فالوپ، لیگامان پهن و rest های امبریولوژیک در لیگامان پهن می باشد. سه نوع اصلی کانسرهای تخمدان شامل کانسرهای اپیتلیال، تومورهای ژرم سل بدخیم که از ژرم سل های اولیه یا اووسیت ها منشأ می گیرند و تومورهای استرومال طناب جنسی که از سلول های تولیدکننده استروئید که مسئول تغذیه ژرم سل ها و اووسیت ها هستند، می باشند. 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 می باشد.

EOC شامل:

- (۱) سیستم آدنوسارکوم سرور که با psammoma body در بافت شناسی و افزایش سطح سرمی CA125 مشخص می شود.
- (۲) موسینوس سیستم آدنوکارسینوم که با CA125 مرتبط نمی باشد اما ممکن است CEA تولید کند.

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 تخمدان ها می شود، 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 تخمدان ها می باشد. سالپنگوآوو فوری کتومی کاهش دهنده ی ریسک (RRSO) برای زنان با موتاسیون های BRCA1 و BRCA2 بعد از اتمام باروری، توصیه می شود. RRSO این خطر را کاملاً از بین نمی برد زیرا هنوز هم ۱/۸۲٪ خطر ابتلا به کارسینوم پری تونال اولیه وجود دارد. زنان با موتاسیون های BRIP1 و/یا سابقه خانوادگی قوی با وضعیت BRCA1/2 منفی یا وضعیت موتاسیون ناشناخته نیز از RRSO سود می برند.

در میان مواجهات محیطی، پودر تالک اخیراً مورد توجه مجدد قرار گرفته است. تالک یک سیلیکات است و اگرچه مدل های حیوانی از شواهد کارسینوژن بودن آن حمایت نمی کنند اما بعضی متا آنالیزهای اپیدمیولوژیک گزارش کردند که مواجهه ژنیتال با تالک، حدود ۳۵٪ ریسک کانسر تخمدان را افزایش می دهد. 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 تالک در زیرگروه های خاص یافتند که شامل زنان



دارند. توجه به این نکته مهم است که همتایان خوش‌خیم، مرزی و بدخیم در سه نوع تومور اول وجود دارد. ضایعات خوش‌خیم شامل سیستم آدنوم سروز، سیستم آدنوم موسینوس و آندومتريوم می‌باشد در حالی که doppelganger های بدخیم شامل تومورهای با پتانسیل بدخیمی کم در هر یک از این زیرگروه‌های بافت‌شناسی می‌باشد. (جدول ۱-۱)

۳) آندومتروئید کارسینوما
۴) کارسینوم تمایز نیافته
۵) کارسینوم clear cell (که با سلول‌های hobnail و هسته coffee bean در بافت‌شناسی، مشخص می‌شود).
کارسینوم سروز ممکن است high-grade یا Low grade باشد. کارسینوم clear cell و تمایز نیافته تمایل به رفتار اگرسیوتر دارند و بدترین پروگنوز را

TABLE 1-1.

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



غربالگری و پیشگیری

CA125

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 ۵۵-۷۴ 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 رندومیز 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٪

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 سرور 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 خوش‌خیم 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.



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

در یک مطالعه غربالگری آینده‌نگر، ۴۰۵۱ زن (سن ۵۰-۷۴ 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 نتایج با تریال

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، تریال 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،



غربالگری کanser 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.

پیشگیری کanser تخمدان

استفاده از OCP با کاهش قابل توجه خطر ابتلا به کanser 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 کanser تخمدان مرتبط است. مطالعه SHARE نشان داد که هیچ تفاوتی در ریسک کanser تخمدان بین قرص‌های آندروژنیک و غیر آندروژنیک وجود ندارد. زنان با موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 نیز از کاهش ریسک کanser 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 کanser 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 کanser برست را نیز

کرایتریای واجد شرایط بودن برای مطالعه غربالگری کanser تخمدان فامیلیال در انگلستان (UKFOCSS) شامل ۱۰٪ > خطر مادام‌العمر کanser 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 کanser 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 (Stage I به II) دارد اگرچه تأثیر آن روی مورتالیتی ناشی از کanser تخمدان ناشناخته مانده است. Skates و همکاران، ۳۶۹۲ زن پرخطر (موتاسیون ژرم لاین BRCA1/2 یا سابقه خانوادگی قوی کanser برست یا تخمدان) را از دو تریال،



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 میکروسکوپی تشخیص داده شدند اما همه ۲۰ کانسر، کارسینوم سرور بودند. به طور کلی، شیوع کانسرهای سرور لگن در زنان بی علامت 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 ظاهر می یابند اما گاهی اوقات، یک زن با توده لگنی در صورت عدم وجود آسیت، کارسینوماتوز و پلورال افیوژن یا دیگر یافته های بالینی و رادیوگرافیک بیماری پیشرفته، در نهایت با کارسینوم تخمدان در مراحل اولیه تشخیص داده می شوند. در تصمیم گیری در مورد جراحی یک توده لگنی ایزوله باید موارد زیر را در نظر گرفت: سن بیمار و علائم، یافته های معاینه

۳۰-۷۵٪ کاهش می دهد. در بیشتر مواقع، RRSO تا سن ۳۵ سال یا زمانی که بچه دار شدن، کامل شود (هر کدام زودتر بود) به تعویق می افتد. سرانجام تخمین زده می شود 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 هیسترکتومی می باشد.

بعد از RRSO، خطر ایجاد کارسینوم سرور پریتونئال ۱/۷٪ تا ۴/۳٪ می باشد که سه علت دارد: restهای میکروسکوپی 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 پریتونئ (۳) بیوپسی های رندوم پریتونئ و انتوم به همراه بیوپسی هر ضایعه مشکوک و (۴) برش سریال کل لوله فالوپ و تخمدانها در فواصل ۲ میلی متر و بررسی میکروسکوپی تمام بخشها. پروتکل 0199 گروه ژنیکولوژی انکولوژی، 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



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 آندومتریوتیک اگرچه

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، استروما‌واری 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،



گایدلاین‌هایی را تهیه کردند که به پزشکان عمومی و ژنیکولوژیست‌های جنرال کمک کند تا در صورت نیاز بیمار را به ژنیکولوژیست - انکولوژیست 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 - انکولوژیست در موارد زیر باید انجام شود: $CA125 > 200 \text{ U/mL}$ ، 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 سروز، 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 همچنین 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،



الگوریتم خطر بدخیمی تخمدان: CA125 و HE4

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 سروز)، همچنین در تشخیص کانسر تخمدان در مراحل اولیه و پیشرفته عملکرد خوبی دارد و می‌تواند کانسره‌های 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٪)

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 کانسره‌های تخمدان سروز 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 توجهیه تظاهر یابند که علت آن، کاهش مصرف غذا به دلیل فشار داخل شکمی روی معده و روده می باشد و علائم انسدادی، پایین بردن وعده غذایی را سخت می کند. از دست دادن اشتها در این موارد شایع است. سرانجام برخی از بیماران با کوتاه شدن تنفس مراجعه می کنند که علت آن پلورال افیوژن بدخیم می باشد، 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 این ها با بدخیمی مرتبط هستند و می توانند اتیولوژی آمبولی ریه را نشان دهند.

تصمیم گیری در مورد کشف یک بیمار با کارسینوماتوز با منشأ احتمالی آدنکس تنها توسط ژنیکولوژیست - انکولوژیست اتخاذ می شود. ارزیابی وضعیت تغذیه ای و PS بیمار قبل از عمل، ضروری است. قبل از عمل باید آلبومین و پره آلبومین سرم، CBC diff، پانل متابولیک، پانل انعقادی، تست های عملکرد کبد، گروه خونی و غربالگری برای آنتی بادی، CA125 و آنالیز ادرار با کشت چک شود. قبل از عمل یک همکاری چند رشته ای ژنیکولوژیست - انکولوژیست، پزشک مراقبت های اولیه بیمار و سایر پزشکان فوق تخصص (مانند کاردیولوژیست) نیاز می باشد. بررسی همه فیلم ها با رادیولوژیست می تواند مفید باشد.

و ارزش اخباری منفی (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 پره آلبومین استفاده می کند. CA125 II، آپولیپوپروتئین A₁ و ترانسفرین در این تست نسل دوم به نام OVA2 یا Overa باقی مانده اند. از OVA2 Cutoff point ۵ استفاده می کند و برای تعیین وضعیت منوپوز بیمار نیازی به پزشک نمی باشد. OVA2 در ۲۱ مارس ۲۰۱۶، توسط FDA بیان شد.

تظاهرات و ارزیابی بیماری پیشرفته

شایع ترین علائم کانسر تخمدان به ترتیب، تورم شکم، درد شکم، دیس پپسی، تکرر ادرار و تغییر وزن می باشد. متأسفانه وجود هر یک از این علائم اغلب نشان دهنده بیماری پیشرفته است. شک بالا از طرف پزشک در یک خانم ۷۰-۴۰ سال با علائم گوارشی پایدار می تواند 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 نمی باشد.

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 نشانه های انسداد نسبی روده کوچک، تظاهر یابند.



یا سودومیگزوما پریئوئنی ناشی از پارگی نئوپلاسم 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 علائم 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 ۲-۱)

متاستازهای متعدد پارانشیم کبد، آدنوپاتی وسیع سوپرانال، بیماری پورتاهپاتیس، متاستازهای استخوانی، توده‌های ریوی و دیگر متاستازهای خارج شکمی، کنتر اندیکاسیون نسبی سایتوریداکشن اولیه هستند. چنین بیمارانی باید با کموتراپی نئوآدجوانت 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 لاپاراسکوپي 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 لاپاراسکوپي خودداری کرد. گاهی اوقات، توبرکلوز داخل شکمی



TABLE 1-2.

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: ■ IC1: capsule rupture intraoperatively ■ IIC2: capsule rupture preoperatively or tumor on ovarian or tubal surface ■ IIC3: 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) ■ 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
IIB: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases of up to 2 cm	IIB: 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)
IIC: macroscopic extrapelvic peritoneal metastases larger than 2 cm and/or regional lymph node metastases	IIC: 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



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 تریال، 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 و در صورت انتشار تومور از طریق حفره شکم، تمام

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، امتکتومی کامل، لنفادنکتومی لگنی و پارا آئورت دوطرفه، بیوپسی‌های پریتون 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

کanser 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 نشدند، کموتراپی اندیکاسیون دارد.



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 لاپاراسکوپي 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:

✓ دیس‌ژرمینوم حساس به رادیاسیون که در 10% موارد دوطرفه است و LDH و ALP تولید می‌کند و با انفیلتراسیون لنفوسیته 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.

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 سروز، 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 فعال در حال تقسیم دارند، بنابراین تمایل دارند که



✓ تراتوم نابالغ که از rosette های نورواپیتلیال شکل می گیرد و به عنوان پایه ای برای سیستم گریذینگ Norris عمل می کند و α -FP و hCG تولید می کند. ✓ سایر انواع، تومور ژرم سل مخلوط، کارسینوم امبریونال، کوریوکارسینوم non gestational و dreaded polyembryoma می باشد.

درمان تومورهای ژرم سل بدخیم تخمدان از تجارب شایع در کانسر ژرم سل تستیس به دست آمده است. به جز Stage IA دیس ژرمینوم و Stage IA با گریذ ۱ یا ۲ تراتوم نابالغ، بیماران با تومورهای ژرم سل بدخیم تخمدان باید با بلئومایسین - اتوپوزاید - سیس پلاتین ادجوانت درمان شوند. پروگنوز برای بیماران با این نوع تومور، بسیار عالی است و در پیگیری های بازماندگان، عملکرد طبیعی قاعدگی و چندین بارداری موفقیت آمیز ثبت شده است.

■ کمتر از ۵٪ نفوپلاسم های بدخیم تخمدان، تومورهای استرومال sex-cord هستند که می توان آن ها را به دو دسته ی تولیدکننده استروژن (تومور سلول گرانولوزا (GCT) و تومور سلول گرانولوزای جوانان (JGCT)) و تولیدکننده ی تستوسترون (تومورهای سرتولی - لایدیگ) تقسیم کرد. هر چند GCT معمولاً در اواسط ۵۰ سالگی و JGCT در کودکان و نوجوانان تشخیص داده می شود اما هر دو نوع تومور می توانند در هر طیف سنی رخ دهند. از نظر بافت شناسی، coffee bean nuclei و اجسام Call-Exner دیده می شود. سطوح سرمی اینهیپین

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



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 ۵۱-۵٪ 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 دور دست در شکم و/یا لئف‌نودها 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.