

## بررسی روش‌های تشخیص و درمان سارکوم‌های رحمی: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۷/۱۱ ویرایش: ۱۳۹۶/۱۰/۰۲ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۱۴ آنلاین: ۱۳۹۶/۱۰/۱۵

سارکوم‌های رحمی بدخیمی‌های نادر ژنیکولوژیک هستند که ۷-۳٪ از کل بدخیمی‌های رحم و حدود ۱٪ از کانسره‌های ژنیکولوژیک را تشکیل می‌دهند و سبب بخش مهمی از مرگ‌ومیر به‌علت کانسره‌های ژنیکولوژیک می‌گردند. این تومورها ماهیت تهاجمی و میزان عود بالایی دارند. شایعترین نوع آن‌ها لیومیوسارکوم می‌باشد. نادرترین نوع سارکوم رحمی اندومتريال استرومال سارکوم می‌باشد که در سنین جوانتری دیده می‌شود. در این مقاله مروری با بررسی متون و مقالات (۲۰۱۷-۲۰۰۰) انواع سارکوم‌های رحمی، روش‌های تشخیصی، پاتولوژی و انواع درمان‌های اولیه و کمکی این تومورها بررسی و جمع‌آوری شده است. طبق آخرین طبقه‌بندی هیستوپاتولوژیک این تومورها بر اساس سیستم FIGO 2009 و WHO، سارکوم‌ها در سه گروه لیومیوسارکوم‌ها، اندومتريال استرومال سارکوم و کارسینوسارکوم‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. تشخیص این تومورها پیش از درمان و افتراق آن‌ها از میوم‌های خوش‌خیم با استفاده از روش‌های تشخیص کونونی مشکل می‌باشد. در حال حاضر MRI، سونوگرافی و PET روش‌های تشخیصی در دسترس هستند. جراحی کامل و بدون آسیب تومور با حاشیه‌های منفی، استاندارد طلایی درمان در این نوع تومور می‌باشد. در موارد بیماری پیشرفته یا عود، جراحی سیتوریداکتیو با هدف حذف بقایای تومور و به‌دنبال آن شیمی‌درمانی در الویت است. برای بیمارانی که بیماری غیرقابل جراحی یا بیماری متاستاتیک دارند، شیمی‌درمانی تسکینی در نظر گرفته می‌شود. در حال حاضر گزارش شده که ترکیب Docetaxel و Gemcitabine بهترین پاسخ درمانی را دارد. مطالعات اخیر برای اثبات نقش موثر Targeted agents به تنهایی یا همراه با شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک در درمان این تومورها در حال انجام است. به‌طور کلی این تومورها پاسخ مناسبی به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی ندارند، این بدخیمی در تمامی مراحل پیش‌آگهی ضعیفی دارد.

**کلمات کلیدی:** کارسینوسارکوم، اندومتريال استرومال سارکوم، لیومیوسارکوم، مقاله مروری.

شهرزاد شیخ‌حسینی\*

نادره بهتاش<sup>۱</sup>

سهیلا امینی‌مقدم<sup>۲</sup>

۱- گروه ژنیکولوژی-انکولوژی، انجمن علمی سرطان‌های زنان ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه ژنیکولوژی-انکولوژی، انجمن علمی سرطان‌های زنان ایران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان باقرخان، بیمارستان امام‌خمینی، کد پستی: ۱۴۱۹۷۳۳۱۴۱.

تلفن: ۶۱۱۹۲۳۶۵-۰۲۱-

E-mail: dr\_sh1356@yahoo.com

ضعیفی دارند.<sup>۲</sup> بر اساس تقسیم‌بندی WHO و کالج پاتولوژیست‌های امریکا سارکوم‌های رحمی بر اساس تمایز، الگوی رشد و منشأ سلولی طبقه‌بندی می‌شوند.

سارکوم‌های رحمی به‌صورت هتروپلوگوس یا همولوگوس هستند. اکثر این بدخیمی‌ها همولوگوس می‌باشند که شامل سارکوم‌های منشأ گرفته از اندومتر (اندومتريال استرومال سارکوما)،

سارکوم‌های رحمی، بدخیمی‌های نادر ژنیکولوژیک هستند که شیوع آن‌ها ۷-۳٪ از کل بدخیمی‌های رحم و حدود ۱٪ از کانسره‌های ژنیکولوژیک می‌باشد.<sup>۱</sup> این تومورها از گروه‌های سلولی مختلفی از رده سلول‌های میومتر یا بافت همبندی داخل اندومتر منشأ می‌گیرد. در مقایسه با کارسینوم اندومتر که نئوپلاسم اپی‌تلیالی است سارکوم‌های رحمی، به‌ویژه لیومیوسارکوم، رفتار تهاجمی و پیش‌آگهی

## سیستم طبقه‌بندی کالج پاتولوژیست‌های امریکا برای سارکوم‌های رحمی

نوع بافت‌شناسی (ممکن است تومور حاوی بیش از یک نوع باشد)

## لیومیوسارکوم

سارکوم استرومایی اندومتر با درجه پایین

سارکوم استرومایی اندومتر با درجه پایین همراه با (تمایز عضلات صاف، اجزاء طناب جنسی، اجزاء غددی، اجزاء دیگر)

سارکوم استرومایی اندومتر درجه بالا

سارکوم رحمی-اندومتریال تمایز نیافته

## آدنوسارکوما

آدنوسارکوما همراه با (تمایز رابدومیوبلاستیک، تمایز غضروفی، تمایز استخوانی، سازه اجزاء هترولوگ)

آدنوسارکوم همراه با غلبه جزء سارکوماتوز

## طبقه‌بندی WHO 2014 برای تومورهای مزانشیمال تنه رحم

## (A) لیومیوم

(B) تومورهای عضله صاف با پتانسیل بدخیمی نامشخص

## (C) لیومیوسارکوم

- لیومیوسارکوم اپیتلیوئید

- لیومیوسارکوم میکروئید

## (D) تومورهای استرومایی اندومتر و تومورهای وابسته

- ندول استرومایی اندومتر

- سارکوم استرومایی اندومتر با درجه پایین

- سارکوم استرومایی اندومتر با درجه بالا

- سارکوم رحمی تمایز نیافته

- تومورهای رحمی مشابه به تومور طناب جنسی تخمدان

## (E) تومورهای مزانشیال متفرقه

- رابدومیوسارکوم

- تومور اپیتلیوئید اطراف عروق (خوش‌خیم-بدخیم)

## (F) تومورهای مختلط مزانشیمی و اپی‌تلیالی

- آدنومیوم

- آدنومیوم پولیپوئید آتیپیک

- آدنوفیبروم

- آدنوسارکوم

- کارسینوسارکوم

مراحل اولیه می‌باشند که ۱٪ از تمام بدخیمی‌های رحم، ۷۰٪ از سارکوم‌های رحم و یکی از علل مهم مرگ‌ومیر به‌علت بدخیمی‌های رحم را تشکیل می‌دهند. بروز لیومیوسارکوم رحمی حدود ۰/۳۶ در ۱۰۰ هزار زن در سال می‌باشد. در بیشتر موارد در خانم‌های بالای ۴۰ سال ایجاد می‌شود و بروز آن پس از ۵۰ سالگی افزایش می‌یابد. در زنان سیاه‌پوست شایعتر از زنان سفیدپوست می‌باشد. لیومیوسارکوم ممکن است با چاقی و دیابت همراهی داشته باشد. مصرف تاموکسیفن بیش از پنج سال، خطر ایجاد لیومیوسارکوم را به میزان ۱۷ در هر ۱۰۰ هزار زن در سال افزایش می‌دهد.<sup>۷-۱۱</sup>

به‌علاوه مطالعات نشان داده‌اند که خطر ابتلا به لیومیوسارکوم با بروز ژن P53 و درمان‌های رادیوتراپی در کانسره‌های دوران کودکی، افزایش می‌یابد.<sup>۱۱د</sup> اغلب لیومیوسارکوم‌های رحمی رابطه‌ای با وجود لیومیوم‌های رحمی ندارند و مدرکی برای اثبات ارتباط بیولوژیک لیومیوسارکوم‌ها و میوم‌های خوش‌خیم رحم وجود ندارد.<sup>۹د</sup>

عضلات میومتر (لیومیوسارکوما)، و یا سارکوم‌های با منشا بافت همبندی نامعلوم (بافت همبند، عروق خونی) می‌باشد. سارکوم‌های هترولوگ محتوی بافت همبندی مختلفی هستند (مانند عضلات اسکلتی، غضروف ....).

کارسینوسارکوما در گذشته به‌عنوان یکی از انواع سارکوم رحمی به اسم تومور بدخیم مختلط مولرین (Malignant mixed Mullerian tumor, MMMT) طبقه‌بندی می‌شدند. با توجه به اینکه این نئوپلاسم از سلول‌های منوکولونالی منشا می‌گیرند که رفتار آن‌ها بیشتر شبیه سلول‌های اپی‌تلیالی است تا استرومایی، در حال حاضر این بدخیمی در گروه کارسینوم‌ها طبقه‌بندی می‌شود. به‌علاوه اپیدمیولوژی، عوامل خطر و رفتار بالینی کارسینوسارکوم‌ها بیشتر مشابه اندومتریال کارسینوم‌ها است.<sup>۳د</sup>

با توجه به نادر بودن این بدخیمی عوامل خطر به خوبی شناسایی نشده است. میانگین سنی تشخیص این بیماری حدود ۶۰ سالگی می‌باشد هرچند ممکن است در سنین جوان‌تر نیز دیده شود.<sup>۲د</sup>

سارکوم‌های رحمی معمولاً با خونریزی رحمی غیرطبیعی، احساس درد یا فشار در لگن یا توده رحمی بروز می‌کند و شایعترین علامت، خونریزی غیرطبیعی حول و حوش یائسگی یا پس از آن می‌باشد.<sup>۶</sup>

لیومیوسارکوم: لیومیوسارکوم (LMS) رحمی گروهی از تومورهای مزانشیمال نادر با تهاجم شدید و شانس عود بالا حتی در

تومور، توصیه می‌شود برای تشخیص قطعی، پاتولوژیست با تجربه در ژنیکولوژی در یک تیم مولتی دیسپلینری در توموربوردها یافته‌های پاتولوژیک را برای اطمینان از تشخیص صحیح بررسی کند.<sup>۷، ۱۶، ۱۷</sup>

تشخیص: باتوجه به این‌که تفاوت واضحی در علائم بیمار در لیومیوسارکوم و میوم‌های خوش‌خیم رحمی وجود ندارد، بحث‌های زیادی در مورد روش‌های تشخیصی برای افتراق تومور خوش‌خیم از بدخیم پیش از عمل وجود دارد.

از آن‌جا که اکثر لیومیوسارکوم‌ها در سنین پس از یائسگی تشخیص داده می‌شوند، بنابراین توده‌های شبیه فیبروم که در این سنین رشد می‌کنند باید به شدت مشکوک در نظر گرفته شوند.<sup>۸</sup> علائم توده‌های خوش‌خیم و بدخیم رحمی ممکن است مشابه و به‌صورت خونریزی رحمی ۵۶٪، افزایش سایز شکم یا افزایش سایز رحم ۵۲٪ و یا درد یا فشار در لگن بروز کند.<sup>۲</sup> در گذشته رشد سریع توده رحمی به‌صورت افزایش شش سانتیمتری در مدت ۶-۱ ماه تعریف می‌شد که به‌عنوان علامتی از ابتلا به سارکوم در نظر گرفته می‌شد.<sup>۷، ۱۷</sup> تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که هم لیومیوسارکوم و هم میوم رحمی ممکن است رشد سریع داشته باشد و سایز توده و سرعت رشد آن هیچکدام نمی‌تواند خطر بدخیمی را پیش‌بینی کند.<sup>۱۸، ۱۹</sup> برخلاف بیماران مبتلا به کانسره‌های اپی‌تلیالی اندومتر که تقریباً همیشه با خونریزی غیرطبیعی رحمی و یا خونریزی پس از یائسگی مراجعه می‌کنند و با حساسیت ۹۵-۹۰٪ به‌وسیله بیوپسی اندومتر یا دیلاتاسیون و کورتاژ تشخیص داده می‌شود، هیچ تست قابل اعتمادی پیش از جراحی برای تشخیص LMS رحمی وجود ندارد.<sup>۲۰-۱۸</sup> با این وجود بیوپسی اندومتر یا کورتاژ در بعضی موارد LMS رحمی نیز ممکن است منجر به تشخیص بیماری شود.

این تومور ماهیت بسیار مهاجم و مقاوم به شیمی‌درمانی دارد و جراحی همچنان درمان استاندارد همه انواع سارکوم از جمله لیومیوسارکوم رحمی می‌باشد. علاوه بر این افتراق این تومور پیش از جراحی با سایر تومورهای خوش‌خیم رحمی نیز مشکل و بحث‌برانگیز است.<sup>۷</sup>

اخیراً تمایل به استفاده از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی پس از جراحی لیومیوسارکوم‌های رحمی افزایش پیدا کرده است،<sup>۷، ۱۲</sup> قوی‌ترین فاکتور پیشگویی‌کننده بقا مرحله بیماری در هنگام تشخیص می‌باشد.<sup>۱۳</sup>

پاتولوژی: لیومیوسارکوم رحمی معمولاً به‌صورت توده جامد ایترامورال بزرگ قابل لمس است<sup>۷، ۱۱</sup> و مشابه لیومیوم رحمی در این تومورها هم رستپورهای استروژن، پروژسترون و اندروژن در ۵۰-۴۰٪ موارد بروز می‌کند.<sup>۴</sup>

برخلاف لیومیوم‌ها، لیومیوسارکوم‌ها قوام نرم‌تری دارند و نمای Whorled واضح را نشان نمی‌دهند و در نمای میکروسکوپی مناطق وسیع خونریزی و نکروز و همچنین آتیبی هسته‌ای متعدد به میزان ۱۵ عدد در هر ۱۰ HPF دیده می‌شود.<sup>۱۱</sup> به‌علاوه لیومیوسارکوم‌ها اغلب مارکرهای عضله صاف را بروز می‌دهند که شامل h-desmin، Histone deacetylase8 smooth muscle actin، caldesmon (HDCA8) می‌باشد.

در لیومیوسارکوم‌ها برخلاف میوم‌های خوش‌خیم، P53، Ki67 و Nuclear P16 به شدت رنگ می‌گیرند.

به‌طور کلی وجود حاشیه‌های نامنظم، نکروز انعقادی و آتیبی هسته‌ای می‌تواند بین لیومیوسارکوم و میوم‌های رحمی افتراق ایجاد کند. با توجه به این موارد و مشکلات تشخیص پاتولوژیک این

جدول ۱: حساسیت انواع روش‌های تشخیصی پیش از عمل در لیومیوسارکوم رحمی<sup>۷</sup>

روش	روش زیرمجموعه	حساسیت	ویژگی	تعداد
نمونه برداری از اندومتر	کورتاژ، بیوپسی اندومتر	۸۶٪	۶۷٪	۷۲
	بیوپسی اندومتر	۵۲٪	۳۵٪	۶۸
MRI	افزایش جذب کنتراست	۹۴٪	۹۶٪	۸
		۱۰۰٪	۹۳٪	۱۰
PET		۱۰۰٪		۵

جدول ۲: مرحله‌بندی لیومیوسارکوم رحمی بر اساس FIGO 2009

مرحله	توضیح
I	تومور محدود به رحم است
IA	اندازه تومور $\geq 5$ cm
IB	اندازه تومور $< 5$ cm
II	تومور از رحم خارج شده، محدود به لگن است
IIA	درگیری آدنکس
IIB	درگیری سایر بافت‌های لگن
III	تومور بافت‌های داخل شکم را درگیر کرده است
IIIA	یک ناحیه
IIB	پیش از یک ناحیه
IIIC	متاستاز به گره‌های لنفاوی لگن و یا پارآنورت
IVA	تومور به مثانه و یا رکتوم دست‌اندازی کرده است
IVB	متاستاز دوردست

بهترین وسیله تشخیصی برای بررسی پیش از عمل توده‌های رحمی برای تشخیص LMS رحمی می‌باشد.<sup>۳۶،۳۷</sup>

بقای پنج ساله بر اساس مرحله بیماری در LMS رحمی به صورت زیر گزارش شده است:

مرحله I: ۷۶٪-، مرحله II: ۶۰٪-، مرحله III: ۴۵٪-، مرحله IV: ۲۹٪.<sup>۲۷</sup>

جراحی: بر اساس گایدلاین درمانی NCCN، برداشتن جراحی کامل (Enbloc) و بدون آسیب تومور (Intact) همراه با حاشیه‌های جراحی منفی، استاندارد طلایی در درمان اولیه سارکوم‌ها و از جمله لیومیوسارکوم رحمی می‌باشد.<sup>۲۸</sup>

در بیمارانی که بیماری محدود به رحم می‌باشد، هیستریکتومی شکمی کامل با برداشتن بدون آسیب رحم (Intact) توصیه می‌شود. وقتی با سارکوماتوزیس مواجه می‌شویم، انجام جراحی سیتوریداکتیو که تومور باقی مانده واضح دیده نشود، پیش‌آگهی بهتری به دنبال دارد.<sup>۳۱،۳۲،۲۹</sup>

با توجه به اینکه انتشار LMS رحمی هماتولوژیک می‌باشد، به نظر می‌رسد لنفادنکتومی به صورت روتین لازم نیست و بروز متاستاز گره‌های لنفی کمتر از ۵٪ است ولی گره‌های لنفاوی بزرگ و مشکوک باید برداشته شود.<sup>۳۲،۳۷</sup>

شواهد اندکی وجود دارد که در زمان پره منوپاز (> ۵۰ سال) برداشتن دوطرفه تخمدان‌ها (سالپنگوآفورکتومی دوطرفه) بقای بیمار را بهبود بخشد. بنابراین در زنان جوان که بیماری در مراحل اولیه می‌باشد می‌توان تخمدان‌ها را حفظ کرد.<sup>۳۴،۳۳،۳۴</sup> در برخی مطالعات اعتقاد بر این است که در لیومیوسارکوم‌هایی که ریسپتورهای هورمونی مثبت هستند تخمدان‌ها باید برداشته شود.<sup>۳۵،۳۴،۱۴</sup>

در مواردی که بیماری قابل برداشتن با جراحی نیست، به جز در موارد انتخابی هیستریکتومی توصیه نمی‌شود. مگر اینکه به عنوان درمان تسکینی برای کنترل خونریزی یا زمانی که آمبولیزاسیون شریان‌ها برای کنترل خونریزی بیمار موثر نبوده از هیستریکتومی استفاده شود.<sup>۳۸،۳۷</sup>

در مورد خارج کردن بافت رحم و استفاده از Morcellation در جراحی‌های لاپاروسکوپی در موارد رحم‌های میوماتوز، FDA در سال ۲۰۱۴ تاکید می‌کند که در جراحی میوماتومی یا هیستریکتومی بافت نباید داخل شکم تکه تکه و پخش شود. در گروهی که تومور

بنابراین به نظر می‌رسد بیوپسی اندومتر در بعضی موارد به‌ویژه در مواردی که توده درگیری اندومتر ایجاد کرده باشد، می‌تواند به طور قابل اعتمادی LMS رحمی را پیش از جراحی تایید کند. بنابراین انجام بیوپسی اندومتر پیش از جراحی هیستریکتومی توصیه می‌شود.<sup>۲۱،۲۰</sup>

MRI در تشخیص سارکوم‌های رحمی ممکن است مفیدتر از سونوگرافی یا سی‌تی‌اسکن باشد.<sup>۲۴-۲۲</sup> دقت تشخیصی MRI برای افتراق LMS و (Smooth muscle tumor of uncertain Stump) (significance) از لیومیوم‌های رحمی زمانی که از MRI با کنتراست افزایش یافته همراه با Diffusion-weighted MRI استفاده می‌شود بیشتر خواهد بود.<sup>۳۳،۳۷</sup> افزون‌بر این مطالعات فایده Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI را در همراهی با اندازه‌گیری سطح سرمی LDH isoenzyme type 3 اثبات کرده‌اند و ویژگی و ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی و دقت تشخیصی ۱۰۰٪ برای افتراق LMS رحمی از لیومیوم دژنره گزارش شده است.<sup>۲۵،۲۷</sup> مطالعات انجام شده در مقایسه PET با MRI و سونوگرافی بسیار اندک است و حساسیت ۱۰۰٪ برای تشخیص سارکوم رحمی با استفاده از PET در مقایسه با MRI و سونوگرافی گزارش شده است ولی اطلاعات بیشتری مورد نیاز است و همچنان در حال حاضر MRI

نظارت قرار گرفتند، نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بقای کلی و عود موضعی در دو گروه تفاوتی نداشت.<sup>۴۱</sup> مطالعات آینده‌نگر که شیمی‌درمانی همراه با پرتودرمانی را با پرتودرمانی به تنهایی در مراحل اولیه سارکوم‌های رحمی مقایسه کردند، تفاوتی در بقای بیماران با اضافه کردن رادیوتراپی گزارش نکردند.<sup>۴۲</sup>

جراحی و شیمی‌درمانی در مراحل پیشرفته یا عود: درمان مراحل پیشرفته یا عود بستگی به موقعیت بیماری دارد. در صورتی که تومور قابل برداشتن باشد جراحی سیتوریداکتیو با هدف حذف بقایای تومور و به دنبال آن شیمی‌درمانی باید انجام شود.<sup>۲۸،۷</sup> برای بیمارانی که بیماری غیرقابل جراحی یا بیماری خارج از حفره شکمی دارند، شیمی‌درمانی تسکینی باید در نظر گرفته شود. در حال حاضر گزارش شده که ترکیب Docetaxel و Gemcitabine بهترین پاسخ درمانی را دارد و در رتبه بعدی ترکیب Doxorubicin و Ifosfamide قرار دارد.<sup>۴۳-۴۶،۴۰</sup>

در دهه‌های اخیر مطالعاتی برای اثبات نقش موثر Targeted agents به تنهایی یا همراه با شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک در درمان LMS رحمی انجام شده است. مهارکننده‌های Tyrosine kinas در کارآزمایی‌های بالینی در درمان LMS نتایجی داشته‌اند. در مطالعه GOG231 برای Sunitinib (Tyrosine-kinase receptor inhibitor) به میزان ۸٪ پاسخ درمانی گزارش شده است ولی هنوز برای درمان LMS، مورد تایید FDA قرار نگرفته است.<sup>۴۷</sup>

داروی Sorafenib هم که در گروه مهارکننده‌های تیروزین کیناز قرار دارد، نتایج امیدوارکننده‌ای در درمان LMS رحمی نداشته است.<sup>۴۸</sup> تنها Targeted agent که برای درمان LMS مورد تایید می‌باشد Pazopanib است که یک نوع Multi-targeted inhibitor است که این دارو نیز در مطالعات فاز I, II پاسخ قابل قبولی نداشته است.<sup>۴۹،۵۰</sup>

در یک مطالعه فاز III، Docetaxel و Gemcitabine با یا بدون Bevacizumab به‌عنوان درمان خط اول در موارد LMS متاستاتیک مورد بررسی قرار گرفت، در این مطالعه مزیتی برای استفاده از Bevacizumab گزارش نشد.<sup>۵۱</sup>

Trabectedin که یک Biologic agent می‌باشد در یک مطالعه فاز، GOG در بیماران مبتلا به LMS پیشرفته رحم یا عود بررسی شده است، در این مطالعه پاسخ ۱۰٪ و بهبود در میزان بقای عاری از

خرد (Morcellated) می‌شود خطر عود سه برابر افزایش می‌یابد. در مطالعات مختلف در بیمارانی که رحم به‌صورت سالم و کامل برداشته شده است بیشترین میزان بقا گزارش شده است.<sup>۳۹،۴۰</sup>

درمان کمکی (Adjuvant) در مراحل اولیه: حتی در مواردی که LMS محدود به رحم می‌باشد خطر عود پس از هیستریکتومی ۷۱-۵۰٪ گزارش شده است. نقش کموتراپی در افزایش بقا در این مرحله باید به‌وسیله مطالعات تصادفی بررسی شود. بر اساس مطالعه GOG در مراحل I و LMS II و کارسینوسارکوم رحمی تجویز دوکسوروبیسین پس از جراحی نسبت به پیگیری و نظارت بیماران، نقشی در افزایش بقا نداشت.<sup>۴۱</sup>

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که درمان با ترکیب Docetaxel و Gemcitabine ممکن است مفید باشد.<sup>۷</sup>

یک مطالعه گذشته‌نگر نشان داد که میزان بقای عاری از تومور در گروه‌هایی که تحت درمان با شیمی‌درمانی، رادیوتراپی یا نظارت قرار گرفته بودند تفاوت معناداری با هم نداشته است.<sup>۴۰</sup> البته در گروهی که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته بودند بقای کلی (OS) افزایش داشت و تمایل به عود کمتر بود. در بیش از نیمی از موارد LMS رحمی، گیرنده‌های استروژن و پروژسترون مثبت هستند بنابراین ممکن است استفاده از درمان هورمونی با داروهای مهارکننده آروماتاز در مراحل اولیه این بیماران موثر باشد. البته هنوز مدارک کافی برای اثبات این فرضیه وجود ندارد.<sup>۷</sup>

متاسفانه مطالعه GOG 277 که یک کارآزمایی بالینی بود که بیماران را در سه گروه دریافت‌کننده Docetaxel و Gemcitabine و Doxorubicin همراه با نظارت با یا بدون دریافت مهارکننده آروماتاز تحت بررسی قرار می‌داد به‌علت نتایج ضعیف زودتر از موعد بسته شد.<sup>۴۳</sup> بر اساس گایدلاین NCCN زمانی که LMS محدود به رحم می‌باشد پس از هیستریکتومی می‌توان شیمی‌درمانی کمکی یا نظارت را مدنظر قرار داد.<sup>۲۸،۷</sup>

واضح است که پرتودرمانی بقا را در زنان مبتلا به LMS رحمی افزایش نمی‌دهد هرچند ممکن است به‌عنوان درمان تسکینی فوایدی داشته باشد. سازمان تحقیقات و درمان سرطان‌های اروپا (EORTC) کارآزمایی بالینی فاز III را طراحی کرد که در آن بیماران مبتلا به کارسینوسارکوم، لیومیوسارکوم و اندومتريال استرومال سارکوما با مراحل اول (Early stage) در دو گروه درمان با پرتوتابی لگنی و

از تظاهرات دیگر آن امتداد ضایعه به داخل عروق و لوله فالوپ و لیگامان‌های رحمی و تخمدان‌ها است. ایمونوهیستوشیمی برای مارکر CD 10 در اندومتریال استرومال سارکوما مثبت است که در افتراق آن از میوم کمک‌کننده است. گیرنده‌های استروژن و پروژسترون هم مثبت می‌باشد.<sup>۵۷،۵۸</sup>

فاکتورهای خطر ابتلا به این بدخیمی مانند کانسر اندومتر اندومتریوید است. درمان با تاموکسی فن و تحریک طولانی‌مدت استروژن در اندومتر بدون حضور پروژسترون مثل زنان مبتلا به سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستیک و نیز رادیوتراپی به لگن از فاکتورهای خطر است.<sup>۵۹</sup>

پیش‌آگهی وابسته به مرحله بیماری است. در یک مطالعه سن بیشتر از ۵۰ سال و نژاد سیاه و مرحله بالاتر در زمان تشخیص و متاستاز به لنف‌نود و CD 10 منفی در ایجاد پیش‌آگهی ضعیف نقش داشتند.

لازم به ذکر است که از سال ۲۰۰۹ در مرحله‌بندی سارکوما اندازه تومور مشابه سارکوم اندام وارد شده است و در مرحله یک اندازه کمتر یا بیشتر از ۵ cm دو زیر گروه دارد. مرحله‌بندی اندومتریال استرومال سارکوما مشابه لیومیوسارکوما است.

درمان استاندارد برای اندومتریال استرومال سارکوما هیستریکتومی کامل و سالپنگوآفوریکتومی دوطرفه است که قابل انجام با لاپاراسکوپی و جراحی روباتیک هم می‌باشد به شرطی که تمام اصول جراحی باز رعایت شود. با تشخیص سارکوما جراحی با حفظ باروری در فرد جوان به صورت استاندارد قابل انجام نیست ولی با گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه در بعضی موارد خاص انجام می‌شود و پس از زایمان بلافاصله جراحی استاندارد صورت می‌گیرد. مطالعات نشان داده است که باقی گذاشتن تخمدان‌ها در زنان پره‌منوپوز در مرحله ۱ میزان عود را افزایش نداده است. باید متذکر شد که به دلیل نادر بودن بیماری انجام مطالعه کارآزمایی بالینی امکان‌پذیر نیست و اکثر مطالعات گذشته‌نگر و با گزارش موردی بوده‌اند.<sup>۶۰</sup>

درگیری لنف‌نود در ۱۰٪ موارد ذکر شده است از این‌رو توصیه می‌شود در مواردی که در تصویربرداری پیش از عمل لنف‌نود بزرگ دیده شد و یا در حین عمل لنف‌نود بزرگ دیده شود، لنفادنکتومی انجام شود و این کار هم در پیش‌آگهی و هم درمان نقش موثری دارد. با توجه به گیرنده استروژن و پروژسترون درمان کمکی پس از

تومور گزارش شده است.<sup>۶۱</sup> تراپال تصادفی که اخیراً Trabectedin را با Dacarbazine در زنان مبتلا به سارکوم بافت نرم در مراحل پیشرفته مقایسه کرده است، بهبود PFS (بقای عاری از بیماری) در بازوی Trabectedin را گزارش کرده است.<sup>۶۲</sup>

اندومتریال استرومال سارکوما: اندومتریال استرومال سارکوما نادرترین تومور بدخیم رحم بوده و اکثر اطلاعات موجود بر اساس گزارشات موردی بوده است. کمتر از ۱۰٪ بدخیمی‌های مزانشیمال رحمی را شامل می‌شود. بروز سالیانه آن دو زن در میلیون نفر است. در مقایسه با دیگر بدخیمی‌ها زنان جوان‌تر را درگیر می‌کند و در سن بین ۴۲ تا ۵۸ سال دیده می‌شود. ۱۰ تا ۲۵٪ زنان مبتلا در سن حول و حوش یائسگی هستند توموری با عود منطقه‌ای و متاستاز دوردست حتی ۲۰ سال پس از تشخیص اولیه می‌باشد.<sup>۶۳،۶۴</sup>

در طبقه‌بندی جدید اندومتریال استرومال سارکوما گرید بالا به اندومتریال استرومال سارکوما تمایز نیافته تغییر نام داده و نوع گرید پایین هم کاربردی ندارد و به‌طور کلی این نوع تومور در دو گروه اندومتریال استرومال سارکوما و اندومتریال استرومال سارکوما تمایز نیافته طبقه‌بندی می‌شود.

از نظر علائم بالینی در ۹۰٪ خونریزی غیرطبیعی و در ۷۰٪ بزرگی رحم دیده می‌شود. درد لگنی و دیسمنوره از علائم دیگر می‌باشد در ۳۰ تا ۵۰٪ موارد در زمان تشخیص انتشار خارج رحمی بیماری وجود دارد.<sup>۶۵</sup>

در مورد روش‌های تشخیصی اگرچه توده اصلی اینترا میومترال است، ولی اندومتر را هم درگیر کرده و کورتاژ پیش از عمل جراحی ممکن است در تشخیص کمک‌کننده باشد. با توجه به این‌که سلول‌های تومورال شبیه سلول‌های استرومال اندومتر در فاز پرولیفراتیو هستند و شباهت با بافت طبیعی اندومتر ممکن است باعث اشتباه در تشخیص شود از این‌رو در بعضی موارد تشخیص پس از هیستریکتومی داده می‌شود. پاتولوژیست باید مطمئن باشد که عناصر اپی‌تلیال وجود ندارد و این کار با ایمونوهیستوشیمی امکان‌پذیر است.

استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال برای افتراق این تومور از توده‌های خوش‌خیم کمک‌کننده نیست ولی مناطق تومورال با سیگنال کم داخل میومتر دیده می‌شود که به دلیل نفوذ تومور داخل میومتر است.

این تومور کمتر از ۵٪ سارکوم‌های رحم را تشکیل می‌دهد و در زنان مسن اغلب در دهه هفتم زندگی رخ می‌دهد. عوامل خطر کارسینوسارکوم رحمی مشابه کارسینوم اندومتر می‌باشد. از جمله عوامل خطر این تومور چاقی، نولی پاریته، استفاده از استروژن آگزوزن و تاموکسیفن را می‌توان نام برد. تاموکسیفن که در پستان اثرات ضد استروژنی دارد، در اندومتر با تحریک انتخابی گیرنده‌های استروژنی، خطر بدخیمی‌های رحمی را افزایش می‌دهد. شایعترین بدخیمی شناخته شده در رحم در رابطه با تاموکسیفن کارسینوم اندومتروئید می‌باشد ولی ۸٪ کارسینوسارکوم‌های رحمی وابسته به مصرف تاموکسیفن می‌باشند. این موارد بیشتر در مراحل اولیه دیده می‌شود و تهاجم میومتريال یا متاستاز دوردست کمتری دارند. سابقه پرتوتابی لگن نیز با افزایش خطر ابتلا به کارسینوسارکوم رحم همراه است.<sup>۶۵-۶۱</sup>

بیماران ممکن است با علایمی مثل درد، خونریزی و افزایش سایز سریع رحم مراجعه کنند. خونریزی غیرطبیعی واژینال شایعترین علامت در این میان می‌باشد. اکثر موارد این بدخیمی در مرحله I تشخیص داده می‌شود و حدود ۱۰٪ موارد با بیماری متاستاتیک مراجعه می‌کنند و در ۶۰٪ موارد بیماری خارج رحمی در تصویربرداری‌های پیش از درمان تشخیص داده می‌شود.<sup>۶۶،۶۷</sup>

درمان جراحی استاندارد در مراحل اولیه که بیماری محدود به شکم باشد شامل هیستکتومی کامل سالپنگواوفورکتومی دوطرفه، لنفادنکتومی لگنی و پارائورت، شستشوی پریوتون و ارسال سیتولوژی و امتتنکتومی است.<sup>۶۷،۶۹</sup>

لنفادنکتومی در افزایش میزان بقا موثر است در کارسینوسارکوم محدود به رحم مرحله‌بندی کامل جراحی و برداشتن حداقل ۲۰-۱۵ لنف‌نود توصیه می‌شود.<sup>۷۰،۷۱</sup>

به‌علت پیش‌آگهی بسیار ضعیف این تومور حتی در مرحله I در نظر گرفتن درمان کمکی پس از جراحی اولیه در اداره کارسینوسارکوم رحمی بسیار مهم است.<sup>۷۱،۷۲،۷۳</sup> این درمان بر اساس این فرضیه است که حتی در مرحله I بیماری در غیاب استفاده از شیمی‌درمانی کمکی احتمال بروز عود دوردست زیاد می‌باشد.<sup>۷۳</sup> بهترین رژیم در درمان ادجوانت در حال حاضر Paclitaxel+Carboplatin می‌باشد. در بعضی مطالعات افزون پرتودرمانی به شیمی‌درمانی حتی در مرحله I کارسینوسارکوم سبب

عمل با پروژسترون (مژسترون ۱۶۰ mg) و یا لتروزول ۲/۵ mg و یا آگونیست‌های GnRH (لورولاید ۷/۵ mg عضلانی) به تنهایی و یا همراه با هم میزان عود را کاهش داده است. اگرچه در مرحله یک بیماری، پس از جراحی فقط بیمار را تحت نظر قرار می‌دهیم. ولی بعضی معتقدند درمان هورمونی انجام شود. طبق مطالعات مدت زمان درمان هورمونی در مراحل پایین تا دو سال و در مراحل بالاتر تا پنج سال می‌باشد. میزان عود با درمان هورمونال در مطالعات گذشته‌نگر کاهش یافته است. استفاده از تاموکسیفن و یا HRT کنترااندیکه است. استفاده از پرتوتابی به‌عنوان درمان کمکی در موارد انتخابی توصیه می‌شود که پس از مشورت در گروه‌های چند تخصصی در مورد عود منطقه‌ای، درگیری سرویکس و یا درگیری پارامتر و یا سرور و یا بافت‌شناسی UES از آن استفاده می‌شود. در مراحل پیشرفته شیمی‌درمانی کمکی با رژیم Gemcitabine+Docetaxel انجام می‌شود. توجه به این نکته مهم است که درمان کمکی در مورد این تومور استاندارد نیست و به‌صورت انتخابی در برخی موارد به‌کار می‌رود. همچنین اطلاعات اندکی از فواید استفاده از درمان کمکی در مراحل II-IV وجود دارد ولی بیشتر محققان در این مراحل درمان کمکی را توصیه می‌کنند.<sup>۶۶،۶۷</sup>

عود در ۱/۲ تا ۱/۳ بیماران دیده می‌شود که محدود به لگن و دستگاه تناسلی می‌باشد ولی به‌دلیل عود دیررس و حتی متاستاز به ریه پیگیری طولانی مدت بیماران لازم است.

پیگیری در طی سال اول هر سه ماه و برای چهار سال بعد هر شش ماه و سپس هم سالیانه می‌باشد. معاینه سیستمیک و واژینال در هر ویزیت توصیه می‌شود. استفاده از تصویربرداری در صورت لزوم انجام می‌شود.

در موارد عود انواع درمان‌ها مانند جراحی و رادیوتراپی و هورمون‌تراپی و شیمی‌درمانی و قرار گرفتن در کلینیکال تریال توصیه می‌شود. در موارد متاستاز ریه ایزوله، برداشتن جراحی آن باید مدنظر باشد.

کارسینوسارکوم: کارسینوسارکوم رحمی که پیش‌تر به‌عنوان Malignant mixed mullerian tumor شناخته می‌شد، یک کانسر نادر تهاجمی و با درجه بالا در رحم می‌باشد که به‌صورت یک تومور دوفازی همراه با اجزا سارکوماتوز و کارسینوماتوز مشخص می‌شود. مرحله‌بندی کارسینوسارکوم مشابه کانسر آندومتر می‌باشد.

نادرترین نوع سارکوم رحمی می‌باشد که از بافت مزانشیمال اندومتر منشا می‌گیرد و نسبت به سایر سارکوم‌ها در سنین پایین‌تر (میانگین ۴۲-۵۰ سال) دیده می‌شود. کارسینوسارکوم که مبتلا MMTT طبقه‌بندی می‌شد در حال حاضر در گروه کارسینوم‌ها طبقه‌بندی می‌شود. تشخیص سارکوم‌ها و افتراق آن‌ها از توده‌های خوش‌خیم رحمی پیش از جراحی مشکل است. در حال حاضر MRI بهترین روش برای افتراق سارکوم‌ها از تومورهای خوش‌خیم رحمی می‌باشد که بهتر است به صورت Diffusion-weighted MRI انجام شود.

پیش‌آگهی سارکوم‌های رحمی در مجموع ضعیف می‌باشد و درمان کمکی با پاسخ مناسب و تایید شده پس از جراحی برای بیماران مبتلا به این تومور در دسترس نیست. جراحی کامل، بدون آسیب بافت تومورال با حاشیه‌های منفی درمان استاندارد همه انواع سارکوم‌ها از جمله سارکوم‌های رحمی می‌باشد.

از درمان‌های کمکی شیمی‌درمانی، پرتوتابی و Targeted agent‌ها پس از عمل جراحی اولیه یا در موارد عود استفاده می‌شود. باتوجه به پاسخ ضعیف تومور به این درمان‌های کمکی و احتمال زیاد عود بیماری، این درمان‌ها بهتر است پس از مشورت در گروه‌های مولتی دیسیپلینری و با در نظر گرفتن مزایا و معایب برای هر بیمار به صورت اختصاصی انتخاب شود.

افزایش بقا شده است.<sup>۷۳</sup> اما با توجه به این‌که نقش پرتوتابی در مراحل اولیه این تومور هنوز مورد اختلاف نظر می‌باشد، در نظر گرفتن عوارض و فواید به‌کاربردن رادیوتراپی در این مراحل برای هر بیمار اهمیت ویژه‌ای دارد.<sup>۷۴،۷۵،۷۶</sup>

برخی محققان استفاده از براکی‌تراپی واژن را پس از جراحی برای کاهش عود منطقه‌ای توصیه می‌کنند. در مطالعه فاز III که توسط Reed و همکاران انجام شد در مراحل I و II کارسینوسارکوم استفاده از رادیوتراپی کمکی پس از جراحی در کاهش عود لگنی موثر بود. (۲۴٪ در مقابل ۴۷٪ در گروهی که فقط تحت نظر بودند).<sup>۷۶</sup> بنابراین به‌نظر می‌رسد جراحی کامل به‌همراه شیمی‌درمانی و پرتودرمانی کمکی سبب بهبود پیش‌آگهی بیمار می‌شود. به‌طور کلی پیش‌آگهی کارسینوسارکوم ضعیف می‌باشد، مرحله بیماری بهترین فاکتور مستقل تعیین‌کننده پیش‌آگهی می‌باشد.

سایر عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی شامل عمق تهاجم به میومتر تهاجم به فضای لگنی عروقی، سن، نژاد و وجود بقایای تومور می‌باشد. میزان بقای پنج ساله در مرحله I ۶۰-۵۰٪ و در مرحله IV و III ۲۰-۱۰٪ گزارش شده است.<sup>۷۷،۷۸</sup> لیومیوسارکوم رحمی شایعترین سارکوم رحمی می‌باشد (۷۰٪ از سارکوم‌های رحم را شامل می‌شود) و از عضلات میومتریال منشا می‌گیرد. اندومتريال استرومال سارکوما

## References

1. Seagle BL, Sobecki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):61-70.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116(1):131-9.
3. Ghaemmaghami F, Karimi-Zarchi M, Gilani MM, Mousavi A, Behtash N, Ghasemi M. Uterine sarcoma: clinicopathological characteristics, treatment and outcome in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(3):421-6.
4. Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):460-9.
5. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus. I. A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966;19(6):755-66.
6. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33(6):907-11.
7. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):208-216.
8. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119(12):2922-30.
9. Felix AS, Cook LS, Gaudet MM, Rohan TE, Schouten LJ, Setiawan VW, et al. The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Br J Cancer* 2013;108(3):727-34.
10. Lavie O, Barnett-Griness O, Narod SA, Rennert G. The risk of developing uterine sarcoma after tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):352-6.
11. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54(3):355-64.
12. Foley OW, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Hall T, Diver EJ, et al. Trends in the treatment of uterine leiomyosarcoma in the Medicare population. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):453-8.

13. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM Jr, Soslow RA, Veras E, et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 2012;118(3):660-9.
14. Kelley TW, Borden EC, Goldblum JR. Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12(4):338-41.
15. Wang WL, Soslow R, Hensley M, Asad H, Zannoni GF, de Nictolis M, et al. Histopathologic prognostic factors in stage I leiomyosarcoma of the uterus: a detailed analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35(4):522-9.
16. Guntupalli SR, Ramirez PT, Anderson ML, Milam MR, Bodurka DC, Malpica A. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: a retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):324-6.
17. D'Incalci M, Galmarini CM. A review of trabectedin (ET-743): a unique mechanism of action. *Mol Cancer Ther* 2010;9(8):2157-63.
18. Dossi R, Frapolli R, Di Giandomenico S, Paracchini L, Bozzi F, Brich S, et al. Antiangiogenic activity of trabectedin in myxoid liposarcoma: involvement of host TIMP-1 and TIMP-2 and tumor thrombospondin-1. *Int J Cancer* 2015;136(3):721-9.
19. Monk BJ, Blessing JA, Street DG, Muller CY, Burke JJ, Hensley ML. A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):48-52.
20. Bansal N, Herzog TJ, Burke W, Cohen CJ, Wright JD. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2008;110(1):43-8.
21. Sato K, Yuasa N, Fujita M, Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(4):368.e1-368.e8.
22. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C, Morel A, Rouzier R, Carette MF, et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur Radiol* 2013;23(8):2306-14.
23. Lin G, Yang LY, Huang YT, Ng KK, Ng SH, Ueng SH, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma / smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. *J Magn Reson Imaging* 2016;43(2):333-42.
24. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C, Morel A, Rouzier R, Carette MF, et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur Radiol* 2013;23(8):2306-14.
25. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(4):354-61.
26. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Kawamura N, Ogita S, Kawabe J, et al. Positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001;80(3):372-7.
27. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008;112(4):820-30.
28. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Sarcoma, Version 1.2016: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(11):1321-31.
29. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33(6):907-11.
30. Marchese MJ, Liskow AS, Crum CP, McCaffrey RM, Frick HC 2nd. Uterine sarcomas: a clinicopathologic study, 1965-1981. *Gynecol Oncol* 1984;18(3):299-312.
31. Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF Jr, Lee H, Goodman A. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990-1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):648-52.
32. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):209-12.
33. Chan JK, Kwar NM, Shin JY, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2008;99(8):1210-5.
34. Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, Jacks LM, Zhou Q, Abu-Rustum NR, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2066-72.
35. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, Sonoda Y, Hummer A, Bhaskaran D, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87(3):287-94.
36. Burt BM, Oejo S, Mery CM, Dasilva M, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg* 2011;92(4):1202-7.
37. Cohen SL, Einarsson JI, Wang KC, Brown D, Boruta D, Scheib SA, et al. Contained power morcellation within an insufflated isolation bag. *Obstet Gynecol* 2014;124(3):491-7.
38. Cohen SL, Morris SN, Brown DN, Greenberg JA, Walsh BW, Gargiulo AR, et al. Contained tissue extraction using power morcellation: prospective evaluation of leakage parameters. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):257.e1-257.e6.
39. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3(9):1240-5.
40. Ricci S, Giuntoli RL 2nd, Eisenhauer E, Lopez MA, Krill L, Tanner EJ 3rd, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol* 2013;131(3):629-33.
41. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44(6):808-18.
42. Pautier P, Floquet A, Gladiéff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2013;24(4):1099-104.
43. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, Abulafia O, Rose PG, Homesley HD. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):323-8.
44. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):329-34.

45. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2824-31.
46. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;62(2):226-9.
47. Hensley ML, Sill MW, Scribner DR Jr, Brown J, Debernardo RL, Hartenbach EM, et al. Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):460-5.
48. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saule M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133-40.
49. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879-86.
50. Munhoz RR, D'Angelo SP, Gounder MM, Keohan ML, Chi P, Carvajal RD, et al. A phase Ib/II study of gemcitabine and docetaxel in combination with pazopanib for the neoadjuvant treatment of soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2015;20(11):1245-6.
51. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, Mannel RS, Behbakht K, Bakkum-Gamez JN, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015;33(10):1180-5.
52. Pautier P, Floquet A, Cupissol D, Lacas B, Bompas E, Chevreau C, et al. LMS-02: a phase II single-arm multicenter study of doxorubicin in combination with trabectedin as a first-line treatment of advanced uterine leiomyosarcoma (u-LMS) and soft tissue LMS (ST-LMS): first results in patients with u-LMS. *J Clin Oncol* 2013;31:abstract 10505.
53. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze S, Staddon AP. A randomized phase III study of trabectedin (T) or dacarbazine (D) for the treatment of patients (pts) with advanced liposarcoma (LPS) or leiomyosarcoma (LMS). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl): abstract 10503.
54. Aminimoghaddam S, Arabian S, Haghighi S, Haghighi L. Cervical leiomyosarcoma: a case report. *J Obstet Gynecol Cancer Res* 2016;1(1):e7523.
55. Ashraf-Ganjoei T, Behtash N, Shariat M, Mosavi A. Low grade Endometrial Stromal Sarcoma of uterine corpus, a clinicopathological and survey study in 14 cases. *World J Surg Oncol* 2006;4:50.
56. Behtash N, Akhavan S, Gilani MM, Mousavi A, Ghaemmaghami F, Mazhari MM. Low grade endometrial stromal sarcoma of uterine: review of 17 cases. *Acta Med Iran* 2011;49(9):619-24.
57. Aminimoghaddam S, Mahmoudzadeh F, Maghsoudnia A, Ghaemmaghami F. Intraoperative visualization, frozen section, and permanent pathology in endometrial cancer. *Tehran Univ Med J* 2014;72(9):617-22.
58. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii113-23.
59. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 3. 2012. [Internet] 2013 Jan 14 [cited 2017 Nov 15]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
60. Matsuo K, Omatsu K, Ross MS, Johnson MS, Yunokawa M, Klobocista MM, et al. Impact of adjuvant therapy on recurrence patterns in stage I uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):78-87.
61. Sutton G. Uterine sarcomas 2013. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):3-5.
62. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012;51(6):694-705.
63. Kedzia W, Pruski D, Iwaniec K, Przybylski M, Friebe Z, Rajpert-Kedzia H. Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus: clinicohistochemical and histogenetic characteristics. *Folia Histochem Cytobiol* 2012;50(4):513-8.
64. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2758-60.
65. Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine sarcoma: analysis of 13,089 cases based on surveillance, epidemiology, and end results database. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(6):1098-104.
66. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(3):786-96.
67. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):581-8.
68. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Uterine neoplasms [Internet]. 2016 Dec 15 [cited 2017 Dec 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
69. Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2008;111(1):82-8.
70. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The role of pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in surgical management of apparently early carcinosarcoma of uterus. *Ann Surg Oncol* 2010;17(3):861-8.
71. Spanos WJ Jr, Peters LJ, Oswald MJ. Patterns of recurrence in malignant mixed müllerian tumor of the uterus. *Cancer* 1986;57(1):155-9.
72. Leath CA 3rd, Numnum TM, Kendrick JE 4th, Frederick PJ, Rocconi RP, Conner MG, et al. Patterns of failure for conservatively managed surgical stage I uterine carcinosarcoma: implications for adjuvant therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):888-91.
73. Rauh-Hain JA, Starbuck KD, Meyer LA, Clemmer J, Schorge JO, Lu KH, et al. Patterns of care, predictors and outcomes of chemotherapy for uterine carcinosarcoma: a National Cancer Database analysis. *Gynecol Oncol* 2015;139(1):84-9.
74. Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, O'Malley D, Liotta M, Secord AA, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):22-6.
75. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 2007;107(2):177-85.
76. Gonzalez Bosquet J, Terstriep SA, Cliby WA, Brown-Jones M, Kaur JS, Podratz KC, et al. The impact of multi-modal therapy on survival for uterine carcinosarcomas. *Gynecol Oncol* 2010;116(3):419-23.

## Uterine sarcoma diagnose and treatment: review article

### Abstract

Received: 03 Oct. 2017 Revised: 23 Dec. 2017 Accepted: 04 Jan. 2018 Available online: 05 Jan. 2018

Shahrzad Sheikhasani M.D.<sup>1\*</sup>  
Nadereh Behtash M.D.<sup>1</sup>  
Soheila Aminimoghaddam  
M.D.<sup>2</sup>

1- Department of Gynecology &  
Oncology, Iranian Society of  
Gynecology Oncology, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

2- Department of Gynecology &  
Oncology, Iranian Society of  
Gynecology Oncology, Iran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Imam Khomeini  
Hospital, Bagherkhan St., Tehran, Iran.  
P.O.Box: 1419733141  
Tel: +98- 21- 61192365  
E-mail: dr\_sh1356@yahoo.com

Uterine sarcomas comprise a group of rare tumors with different tumor biology, natural history and response to treatment, contain just 3-7% of total uterine malignancies and about 1% of all gynecologic cancers. Although they cause important part of women death due gynecologic cancers. These tumors have aggressive behavior and high recurrence rate, even when confined to the uterine corpus at the time of diagnosis. The most common of uterine sarcomas is leiomyosarcoma. The incidence of leiomyosarcoma is increased after age 50. Traditionally, carcinosarcomas were named as Malignant Mixed Mullerian tumor (MMMT), but in recent classification according to their pathologic structure and its behavior, these tumors are classified as carcinomas. The rare group of sarcomas is endometrial stromal sarcoma (ESS), which occurs in younger women. In a medical studies search from 2000 to 2017, all kinds of uterine sarcomas, pathologic diagnostic methods, primary treatment and supportive treatment have been analyzed. Last histological classification is based on FIGO 2009 and WHO. According to such classification, sarcomas divided into three subtypes: leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma and carcinosarcomas. Diagnosis of sarcoma before treatment and discrimination from benign myoma by current diagnostic methods is difficult. Preoperative endometrial sampling identifies only 25% of sarcomas. It may be the myometrial origin of tumor. Currently, MRI, ultrasound and PET scan may be used for the diagnosis of tumor. The gold standard of treatment is complete and intact resection of tumor considering free margins. In advanced or recurrence disease, cytoreductive surgery followed by chemotherapy is the choice of treatment. If technically it is not possible or there are extra abdominal metastases, palliative chemotherapy should be considered. Combination of gemcitabine and docetaxel is an acceptable choice. Recent studies are going to approve the effective role for targeted agents with or without cytotoxic chemotherapy in these group of aggressive tumors. The only drug in this group has approval is pazopanib. However, it did not achieved acceptable responses in phase I, II studies. As regards of tumor biology and inappropriate response to chemotherapy and radiotherapy, sarcoma have poor prognosis in all stages.

**Keywords:** carcinosarcoma, endometrial stromal sarcoma, leiomyosarcoma, review.