

سارکوم رحمی در سن غیرشایع و با رفتار شدیداً مهاجم

زهرا هنرور^{۱*}، محدث پیدایش^۲

خلاصه

سارکوم‌های رحم تومورهای نسبتاً نادر با منشأ مزودرمی هستند که ۶-۲٪ بدخیمی‌های رحم را تشکیل می‌دهند، به‌طور کلی سارکوم‌های رحم بدخیم‌ترین گروه تومورهای رحم هستند و از نظر هیستولوژیک سه نوع شایع‌تر شامل سارکومای استرومائی اندومتر (ESS)، سارکومای اندومتریال درجه بالا (تمایز نیافته) و لیومیوسارکوم رحمی می‌باشند.

در این گزارش خانم ۱۹ ساله نولی گراوید معرفی می‌گردد که از یک سال قبل دچار خونریزی رحمی نامنظم به صورت منومترورازی شده بود. بیمار در این مدت ۳ نوبت تحت عمل کورتاژ تشخیصی قرار گرفته بود که به علت مشکوک بودن آخرین گزارش پاتولوژی به سارکوم رحم به مرکز افضلی پور ارجاع شده بود. در آخرین سونوگرافی توده لگنی بزرگ که سبب هیدرونفروز و اتساع حالب چپ شده بود گزارش شده و همچنین آخرین سی‌تی‌اسکن توده مشکوک به لیومیوما را گزارش کرد. بیمار تحت عمل لاپاراتومی قرار گرفت و پس از گزارش فروزن سکشن مبنی بر فیروسارکوم، هیستریکتومی-اوفورکتومی دو طرفه انجام شد که در بررسی نهایی پاتولوژی سارکوم استرومائی اندومتر گزارش گردید. تومور استرومائی اندومتر ۱۵٪ سارکوم‌های رحم را تشکیل می‌دهند که عمدتاً در سنین حول وحوش یا نسگی رخ می‌دهند. شایع‌ترین علامت این تومورها خونریزی غیرطبیعی رحم است. بعضی از بیماران نیز فاقد علامت هستند. درمان آن هیستریکتومی توتال شکمی و سالپنگواوفورکتومی دو طرفه است.

۱- استادیار، فلوشیپ ژنیکولوژی زنان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۲- دستیار زنان و زایمان، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: dr.zhonarvar@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۸/۲۱ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۵/۳/۳۰ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۴/۹

مقدمه

سارکوم‌های رحمی تومورهای نسبتاً نادر با منشأ مزودرمی هستند که ۶-۲٪ بدخیمی‌های رحمی را تشکیل می‌دهند. به‌طور کلی سارکوم‌های رحم بدترین گروه تومورهای رحم هستند و از نظر هیستولوژیک سه نوع شایع‌تر شامل سارکومای استرومای آندومتر [EES]، سارکومای آندومتریال درجه بالا (تمایز نیافته) و لیومیوم سارکوم رحمی می‌باشند (۱-۳).

سارکوم استرومایی آندومتر تومور نادری است که عمدتاً بین ۵۰-۴۵ سالگی رخ می‌دهد. این تومورها هیچ‌گونه ارتباطی با تعداد زایمان (پاریته)، بیماری‌های همراه و یا پرتودرمانی قبلی لگن ندارند. شایع‌ترین علامت این تومورها خونریزی غیرطبیعی رحم است. درد و احساس فشار در شکم در اثر توده لگنی بزرگ شونده با شیوع کمتری رخ می‌دهد و برخی بیماران نیز فاقد علامت هستند. در معاینه لگن، معمولاً بزرگی منظم یا نامنظم رحم که گاهی اوقات با سفتی (اندوراسیون) لاستیک مانند پارامتریوم همراه است، اشکار می‌شود. تشخیص ممکن است با بیوپسی آندومتر به اثبات برسد، اما قبل از عمل جراحی ضایعه اغلب به عنوان لیومیوم رحم تشخیص داده می‌شود (۴، ۵). در هنگام جراحی، رحم بزرگی دیده می‌شود که تومور نکروتیک و هموراژیک با قوام نرم به رنگ سفید-خاکستری تا زرد و با سطح برآمده آن را پر کرده است. در هنگام تشخیص در ۴۰٪ موارد به خارج از رحم گسترش یافته است که در ۲/۳ موارد محدود به لگن است. متاستاز به قسمت فوقانی شکم، ریه‌ها و گره‌های لنفاوی ناشایع است (۴). برای درمان بهینه اولیه در بیماران مبتلا به سارکوم استرومایی آندومتر، اکسزیون تمام بخش‌هایی از تومور که در دید ظاهری قابل شناسایی هستند ضرورت

دارد. در تمام بیماران توتال هیسترکتومی شکمی و سالپنگوآفوراکتومی دو طرفه انجام می‌شود. به دلیل تمایل تومور برای گسترش به داخل پارامتریوم، رباط‌های پهن و ساختمان‌های ادنکسی برداشته می‌شوند (۶، ۴). اثر سود بخش پرتودرمانی بعد از جراحی گزارش شده است. همچنین شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند سارکوم استرومایی آندومتر اختلالی وابسته به هورمون یا پاسخ دهنده به هورمون است (۸)

گزارش مورد

بیمار خانم ۱۹ ساله، نولی گراوید، اهل و ساکن کهنوج می‌باشد که از یک سال قبل مبتلا به خونریزی غیرطبیعی رحم با الگوی منومترورژی شده است. بیمار در کهنوج کورتاژ تشخیصی می‌گردد که نتیجه پاتولوژی نامعلوم است. علائم بیمار به صورت موقتی بهبود می‌یابد ولی شش ماه بعد خونریزی شدید که منجر به انمیک شدن وی و ترانسفیوژن خون گشته است شروع می‌شود. در سونوگرافی انجام شده ابعاد رحم افزایش یافته است و ضخامت آندومتر ۱۱ میلی‌متر گزارش می‌شود. بیمار در بیمارستان شهید صدوقی یزد مجدداً کورتاژ تشخیصی می‌گردد که نتیجه پاتولوژی محصول حاملگی بیان می‌شود. دو ماه بعد از قطع موقتی و نسبی علائم بیمار، خونریزی شدید شروع می‌شود در این نوبت ایشان از توده شکمی بزرگ شونده شکایت داشته است. در سونوگرافی ضخامت آندومتر ۲۹ میلی‌متر، سایز رحم بزرگتر از نرمال گزارش می‌شود. برای مرتبه سوم بیمار در مرکز کهنوج تحت عمل کورتاژ تشخیصی قرار می‌گیرد که در گزارش پاتولوژی بافت با ۸۰٪ نکروز و سلول‌های نئوپلاسمی Spindle دیده می‌شود که مشکوک به سارکوم استرومایی آندومتر بوده است. نمونه توسط

تخمدان‌ها، پارامترهای رحم، میومتر رحم، حفره لگنی و عروق لگنی متاستاز داده بود و از نظر staging در مرحله III قرار داشت. بیمار پس از ریکآوری چند روزه با حال عمومی خوب جهت انجام adjuvant therapy مرخص گردید. متأسفانه بیمار جهت ادجوانت تراپی مراجعه نکرد و ادامه درمان را متوقف نمود. پس از گذشت دو ماه از درمان جراحی مجدداً با کاهش سطح هوشیاری، علایم انسداد ادراری و شکم حاد جراحی به اورژانس افضلی پور مراجعه کرد و تحت عمل لاپاراتومی تشخیصی قرار گرفت که با تشخیص انسداد ناشی از توده‌های شکمی متاستاتیک تحت نظر قرار گرفت در بررسی‌های انجام شده متاستاز مغزی نیز تأیید گردید. بیمار با رضایت شخصی بیمارستان را ترک کرده و متأسفانه پس از گذشت یک هفته در منزل فوت نمود.

بحث

سارکوم‌های رحم تومورهای نسبتاً نادری هستند که از سلول‌های مزودرمی منشأ می‌گیرند که به دنبال پرتودرمانی لگن برای درمان کارسینوم سرویکس یا اختلالات خوش خیم میزان آنها افزایش می‌یابد (۱، ۳). به‌طور کلی سارکوم‌های رحم بدخیم‌ترین گروه تومورهای رحم هستند و از نظر تشخیص، رفتار بالینی، الگوی انتشار تومور با کارسینوم‌های اندومتر تفاوت دارند.

نئوپلاسم‌های استرومال اندومتر زیر مجموعه‌ای از نئوپلاسم‌های مزانشیم رحم هستند که کمتر از ۱۰٪ سارکوم‌های رحمی و تقریباً ۱٪ تمام نئوپلاسم‌های رحمی را تشکیل می‌دهند (۱) سارکوماهای رحم بر اساس تقسیم‌بندی سال ۲۰۱۵ NCCN به دسته‌های زیر تقسیم‌بندی شده‌اند:

۱- سارکوماهای استرومای اندومتر (ESS)

پاتولوژیست دوم در تهران بازبینی می‌شود و احتمال لیومیوم دژنره مطرح می‌گردد. بیمار جهت ادامه بررسی و درمان به مرکز آموزشی-درمانی افضلی پور مراجعه می‌نماید در سونوگرافی انجام شده در این مرکز تصویر توده هتروژن دارای نواحی cystic solid با ابعاد ۱۶۰*۱۴۵*۱۱۶ در لگن دیده می‌شود. تصویر رحم و تخمدان‌ها و نواحی پارامتریال قابل تفکیک از هم نبوده‌اند. هیدرونفروز متوسط و اتساع حالب پروگزیمال چپ مشهود بوده است. در سی‌تی‌اسکن انجام شده توده لگنی مشکوک به لیومیوما گزارش گردیده است. در معاینه توده شکمی دردناک که تا حد ناف گسترش داشته لمس می‌شود. بیمار اسفندماه ۹۳ با شک به توده رحمی تحت لاپاراتومی قرار می‌گیرد. حین عمل توده‌ای به ابعاد ۲۰*۱۵ سانتیمتر در لگن دیده شد که به خلف رحم و کف لگن چسبیده بود. تخمدان‌ها و روده‌ها به سطح توده چسبیده بودند که از توده خلف رحم جدا شدند. توده تا حد امکان خارج گردید و جهت فروزن سکشن فرستاده شد که جواب فیروسارکوم اعلام شد با توجه به نولی‌گراوید بودن و احتمال منشأ خارج رحمی توده، ابتدا تصمیم به حفظ لوله و تخمدان گرفته شد. بیوپسی‌های متعدد از مناطق مختلف لگنی گرفته شد، کورتاژ اندومتر هم انجام شد که در کورتاژ بافت مشکوک مشاهده شد و مجدداً فروزن گردید که گسترش تومور به اندومتر را تأیید کرد. به‌همین دلیل هیستریکتومی کامل و سالپنگواوفورکتومی دوطرفه انجام شد. به‌علت چسبندگی شدید آپاندیس به توده اپاندکتومی نیز گردید. نمونه در محلول فرمالین به پاتولوژیست ارجاع داده شد. در گزارش پاتولوژی نهایی سلول‌های spindle بدخیم همراه با نکروز، هسته‌های هیپرکروماتیک و میتوز بالا در اندومتر مطرح‌کننده سارکوم استرومایی اندومتر با سایز ۱۶ سانتیمتر مشاهده شد که به

تشخیص میوم رحم برایشان مطرح است (۷، ۶)، معمولاً هنگام بررسی علت یک AUB شناسایی می شوند. متأسفانه در هیچ کدام از روش های تصویربرداری موجود سارکوم ها نمای تیپیک ندارند (۷) و همین امر سبب تعویق بیشتر شناسایی آنها می شود. کورتاژ و یا بیوپسی آندومتر حساسیت پایینی در تشخیص سارکومای رحمی دارد. به همین دلیل معمولاً بعد از هیسترکتومی تشخیص داده می شوند (۶) در صورتی که پاتولوژی بیمار سارکوما گزارش شود باید ابتدا حتماً بازخوانی شود تا تشخیص تأیید گردد سپس CT SCAN- MRI- PET SCAN شکم، لگن و قفسه سینه انجام می شود. مساله مهم این است که مشخص کنیم آیا سارکوما محدود به رحم است یا به خارج از رحم گسترش داشته است. اگر بیمار قابل جراحی باشد در این صورت هیسترکتومی به همراه ادنکسکتومی دو طرفه (TAH-BSO) درمان اجح محسوب می شود (۸). سارکوم های رحم باید به صورت کامل (en bloc) برداشته شوند. لنفادنکتومی در این بیماران کنترالرسی است (۹-۱۱). در صورتی که بیماری به خارج از رحم گسترش یافته باشد باید به طور فردی برای بیمار تصمیم گرفته شود. بهتر است بیماری که درگیری خارج شکمی ندارد تحت مرحله بندی جراحی و سیتورداکشن قرار گیرد. ولی بیمارانی که کاندید جراحی نیستند (بیماری خارج شکمی دارند) باید تحت درمان مدیکال قرار گیرند (۱۲). جراحی کانسرواتیو که شامل حفظ تخمدان و برداشتن ضایعه رحمی است در بیماران سن باروری که بیماری محدود به رحم دارند و خواستار حفظ باروری اند قابل انجام است هر چند این بیماران در معرض عود بالاتری قرار دارند و به محض تکمیل خانواده باید TAH-BSO درمانی انجام شود (۱۳). در صورتی که بعد از جراحی اولیه ESS هیچ یافته ای مبنی بر

۲- سارکومای اندومتریال درجه بالا (تمایز نیافته) که پلئومورفیسم و یا اناپلازی بیشتر از آنچه که در استرومای فاز فولیکولر دارد در آن دیده می شود و یا به طور کامل تمایز استرومایی را از دست داده است و اکثراً بالای ۱۰ میتوز در هر hpf دارد

۳- لیومیو سارکوم رحمی (ULMS) (۴)

یک سیستم طبقه بندی جدید برای سارکوماها در سال ۲۰۰۹ توسط AJCC، FIGO ارائه شده است که بین طبقه بندی سارکوماها و کنسرهای اندومتر تفاوت قائل شده است که به دلیل تفاوت ماهیت این کنسرهاست.

ESS یک سارکوم Low grade با قابلیت متاستاز می باشد و یک سری سلول یک شکل که شبیه اندومتر پرولیفراتیو هستند تشکیل شده است ولی تهاجم به میومتر و عروق دارد (۵) معمولاً یک سری زواید انگشتی ایجاد می کند که به میومتر، عروق خونی و لنفاتیک تهاجم می کنند. از نظر بافت شناسی با یک سری سلول استرومال یک شکل که پلئومورفیسم سلولی اندک، اتیپی هسته ای خفیف و میتوز محدود دارند مشخص می شوند.

سن شایع سارکوم استرومایی اندومتر حول و حوش یائسگی یعنی ۴۵-۵۰ سالگی می باشد. بیمار ما بسیار جوان تر از این سن یعنی ۱۹ ساله بود. سارکومای رحمی معمولاً با خونریزی واژینال، علایم فشار لگنی (احساس فشار، فرکونسی، یبوست) رحم بزرگ و یا اتساع شکم خود را نشان می دهند. در بیمار ما نیز علائم با خونریزی نامنظم آغاز شده و به جز در مراحل آخر تشخیص بیماری شکایتی از توده شکمی وجود نداشته است. معمولاً در زنان یائسه با خونریزی واژینال بعد از یائسگی خود را نشان می دهد و با توجه به اینکه علایم آن غیر اختصاصی اند اکثراً بیماران تا قبل از اینکه پاتولوژی آنها مورد بررسی قرار گیرد

برآمده (همراه با استطاله‌های الاستیک با قوام کرکی شکل به داخل وریدهای لگن) آنرا پر کرده است مشاهده می‌شود. در بیمار ما نیز توده نکروتیک با قوام نرم خاکستری رنگ مشاهده شد که به خارج از رحم کشیده شده بود.

سارکوم استرومایی اندومتر در هنگام تشخیص ۴۰٪ موارد به خارج لگن گسترش یافته است اما انتشار خارج رحمی در ۲/۳ موارد محدود به لگن است. متاستاز به قسمت فوقانی شکم، ریه‌ها و گره‌های لنفاوی ناشایع است (۸،۱۱). در بیمار ما نیز درگیری پارامتر و ادنکس‌ها و کف لگن وجود داشت. فاصله زمانی متوسط عود حدود ۵ سال بعد از درمان اولیه است که تقریباً در نیمی از موارد رخ می‌دهد. اما رفتار تومور در این بیمار شدیداً تهاجمی بود و بیمار حدود دو ماه بعد علائم عود را نشان داد.

بقایا وجود نداشته باشد می‌توان تنها بیمار را تحت مراقبت قرار داد (۱۴،۱۵) ولی هورمون تراپی برای مراحل ۱ تا ۴ ESS توصیه شده است. رادیوتراپی ادجونت برای مراحل ۲ تا ۴ ممکن است به درمان اضافه شود و برای مرحله B ۴ ممکن است به شکل Palliative استفاده گردد (۱۶-۱۸). داروهایی که معمولاً برای هورمون تراپی استفاده می‌شوند مژسترو، مدروکسی پروژسترون و یا مهارکننده‌های آروماتاز، GNRH آگونیست‌ها می‌باشند (۹،۱۶،۱۹). در صورتی که بیمار مبتلا به ESS قابل جراحی نباشد و یا بیماری وی عود نماید هم هورمون درمانی توصیه می‌شود. رادیوتراپی احتمال عود موضعی را کاهش می‌دهد ولی بر میزان بقای بیماران چندان مؤثر نیست (۲۰،۲۱). در هنگام جراحی این بیماران رحم بزرگی که توموری نکروتیک و هموراژیک با قوام نرم و به رنگ سفید خاکستری با سطح

References

1. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33(6): 907-11.
2. Clement PB, Young RH. Mesenchymal and mixed epithelial -mesenchymal tumors of the uterin corpus and cervix. In: Clement PB, Young RH, eds., atlas of gynecologic surgical pathology. Philadelphia, PA: saunders, 2000; PP 177-210.
3. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, end results analysis of 2677 cases of uterin sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93(1): 204-8.
4. Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W, Zhu M, Ali RH, Chiang S, et al. The clinicopathologic features of YWHAЕ-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* 2012; 36(5): 641-53.
5. Kempson RL, Bari W. uterinsarcomas: classification, diagnosis and prognosis. *Hum Pathol* 1970; 1: 331-49
6. Yu CL, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(8): 581-91.
7. Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A. Clinical outcome and

- prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecol Oncol* 2008; 111(1): 74-81.
8. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2013; 122(3): 676-83.
 9. Group ESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii 92-99.
 10. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 113-39.
 11. Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T, Buda A, Giuliani D, Ceppi L, et al. Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: an analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20(8): 1363-6.
 12. Leung F, Terzibachian JJ, Gay C, Chung Fat B, Aouar Z, Lassabe C, et al. [Hysterectomies performed for presumed leiomyomas: should the fear of leiomyosarcoma make us apprehend non laparotomic surgical routes?]. *Gynecol Obstet Fertil* 2009; 37(2): 109-14.
 13. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93(1): 204-8.
 14. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(7): 1232-8.
 15. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malon JM, Morris RT, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008; 112(5): 1102-8.
 16. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10(12): 1188-98.
 17. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 10): x 151-157.
 18. Thanopoulou E, Judson I. Hormonal therapy in gynecological sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012; 12(7): 885-94.
 19. Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kvetzschmar A, thuss-Patience PC, Dorken B, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006; 101(3): 464-9.
 20. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Pierce VK, Lewis JL. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990; 36(1): 60-5.
 21. Weitmann HD, Knocke TH, Kucera H, Pötter R. Radiation therapy in the Treatment of endometrial stromal sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3): 739-48.

A Case Report of a Severely Aggressive Uterine Sarcoma at an Unusual Age

Zahra Honarvar, M.D.^{1*}, Mohades Peydayesh, M.D.²

1. Assistant Professor of Obstetrics & Gynecology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2. Resident of Obstetrics & Gynecology, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author; e-mail: dr.zhonarvar@yahoo.com

(Received: 11 Nov. 2015 Accepted: 29 June 2016)

Abstract

Uterine sarcomas are very unique tumors with mesodermial origin and accounting for 2-6% of uterine cancers. In general, uterine sarcomas are the most malignant tumors of the uterus. Their usual histologic types are endometrial estromal sarcoma, leiomyosarcoma and malignant mixed mullerian tumor or carcinosarcoma

In this case report, a 19 year old woman with chief complaint of abnormal uterine bleeding from 1 year ago is presented. The patient had 3 times curettage in this period and due to the last pathology report that was suspicious for uterine sarcoma referred to Afzali Poor Hospital. In the last sonography, a huge pelvic mass was reported with hydronephrosis and dilated left ureter. Furthermore, in the last CT scan a suspicious mass in favor of leiomyoma was reported too. In laparotomy surgery due to frozen section report of fibro sarcoma, hysterectomy and bilateral salpigo oophorectomy was done. In final pathology, endometrial stromal sarcoma was reported. Endometrial stromal sarcoma accounts for 15% of uterine sarcomas usually seen in perimenopausal period. The usual symptom of this tumor is abnormal uterine bleeding. Some of these patients are asymptomatic. The main therapy of these patients is total hysterectomy and bilateral salpingo oophorectomy.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2016; 23(6): 790-796