

سرطان آندومتر

گردآوری از: فاطمه رأفت^{*}، سیده مرضیه راهبی^{*}، مریم نیکنامی^{*}

مقدمه:

کanser آندومتر شایع ترین بدخیمی دستگاه تناسلی زنان است (۱۲،۱۱،۴،۳،۲) که تقریباً ۷ درصد از کانسره های زنان را شامل می شود (۲) و چهارمین کanser زنان (بعد از کانسره های پستان، ریه و کولورکتال) در امریکا است (۱۱،۳). در سال ۲۰۰۰ تقریباً بیش از سی هزار مورد جدید و ۶۶۰۰ مرگ ناشی از کanser آندومتر در ایالات متحده گزارش شده است (۱۴،۱۲،۱۱) و تخمین زده می شود که از هر ۴۵ زن در طول زندگی، یک نفر مبتلا به این بیماری می گردد (۲). میزان شیوع و مورثالیتی کanser آندومتر در زنان سیاه پوست بیش از زنان سفید پوست است (۱۲).

کanser آندومتر اغلب در دهه های ششم و هفتم زندگی (در سنین حوالی یائسگی و بعد از یائسگی) روی می دهد و میانگین سنی این رویداد ۶۱ - ۶۰ سالگی است (۱۴،۴،۱). در زمان تشخیص این بیماری، ۷۵ درصد در رده سنی ۵۰ سال (بعد از منوپوز)، ۲۵ درصد قبل از یائسگی و ۵ درصد زنان زیر ۴۰ سال هستند (۱۲،۳،۲،۱).

از نظر تقسیم بندی بنظر می رسد که دو نوع کanser آندومتر وجود دارد. کanser آندومتر وابسته به استروژن (تیپ I) و کanser آندومتر غیروابسته به استروژن (تیپ II). کanser آندومتر تیپ I بطور مشخص در زنان جوانتر و در حوالی یائسگی رخ می دهد. این زنان غالباً چاق بوده و نشانه های هیپر استروژنیسم مانند خونریزی های رحمی ناشی از عدم تخمک گذاری، نازائی و احتمالاً هیپرپلازی تخمدان یا رحم دارند و از پیش آگهی خوبی برخوردارند.

تیپ II کanser آندومتر اغلب در زنان مسن تر ایجاد شده که آندومتر آنها در معرض تحریک استروژن نبوده و دچار هیپرپلازی آندومتر نمی باشند. معمولاً تمایز ضعیف، تهاجم عمیق، متاستاز وسیع به گره های لنفاوی و کاهش حساسیت به پروژسترون وجود دارد و پیش آگهی در آنها نامساعد است (۱۲،۱۱،۲). کیوجاکی و همکاران (۲۰۰۴) ژنهای متفاوت را در بروز دو تیپ متفاوت کanser آندومتر شناسایی کرده اند (۱۱).

عوامل خطر:

۱- استروژن بدون مقابله

هیپرپلازی آندومتر مهمترین عامل خطر برای ایجاد کanser آندومتر است که خود ناشی از قرار گرفتن مزمن آندومتر در معرض استروژن مقابله نشده با منشاء داخلی و یا خارجی و در کل افزایش نسبت استروژن به پروژسترون می باشد (۱۲،۵،۴،۳،۲).

الف - موارد تولید استروژن با منشاء داخلی:

چاقی: خطر ابتلا به کanser آندومتر در زنانی که در حدود ۲۳ - ۱۰ کیلوگرم اضافه وزن دارند حدود ۳ برابر افراد کنترل و در زنانی که بیش از ۲۳ کیلوگرم اضافه وزن دارند حدود ۱۰ برابر افراد کنترل است (۴،۳). در زنان چاق به علت تبدیل محیطی اندروستندین به استروژن توسط سلولهای چربی و همچنین به علت کاهش سطح گلوبین متصل شونده به هورمونهای جنسی میزان استروژن افزایش می یابد (۱۲،۴،۲).

فاکتورهای تخمدانی: اختلال عملکرد تخمدان بصورت سیکل های بدون تخمک گذاری مزمن و تخمدان پلی - کیستیک هر دو در ایجاد نازائی و استروژن بدون مقابله دخالت دارند. همچنین بیش از ۲۵ درصد موارد

^{*} کارشناس ارشد مامایی، عضو هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامایی شهید بهشتی رشت.

تومورهای ترشح کننده استروژن (مثل سلول گرانولوزای تخمدان) همراه با کانسر آندومتر هستند (۲، ۳، ۴، ۱۲).

ب- موارد تولید استروژن با منشاء خارجی:

درمان جایگزینی استروژنی: خطر کانسر آندومتر در زنانی که تحت درمان جایگزینی استروژن بدون مقابله پروژستین قرار می گیرند ۸ - ۴ برابر آنهایی است که هورمون مصرف نمی کنند. میزان این خطر با افزایش مقدار استروژن و مدت استفاده از آن افزایش می یابد. خطر پیدایش کانسر آندومتر را می توان از طریق افزودن یک پروژستین بطور مؤثر مرتفع ساخت. همچنین در این رابطه پیشنهاد می شود، زنان دریافت کننده استروژن بدون مقابله، سالانه تحت بیوپسی آندومتر قرار گیرند (۱، ۴، ۵).

تاموکسیفن: استفاده از تاموکسیفن در درمان کمکی کانسر پستان شناخته شده است اما استفاده از آن (بیش از ۱۲ ماه) با افزایش حدود ۳-۲ برابر خطر کانسر آندومتر و افزایش خطر هیپرپلازی آندومتر، پولیپ ها و رشد فیبروئیدها همراه است (۲، ۴، ۵). بخشی از این افزایش خطر ناشی از آثار آگونیستی استروژنی تاموکسیفن است. برین و همکاران (۲۰۰۴) نیز در نتیجه تحقیق خود اعلام داشتند که در استفاده کنندگان تاموکسیفن فاصله زمانی بین تشخیص کانسر پستان تا کانسر آندومتر بطور محسوسی نسبت به گروه کنترل (زنانی که تاموکسیفن مصرف نمی کنند) کوتاهتر بوده است اما باعث پیش آگهی یا بقای عمر متفاوت نبوده است (۶).

۲- بیماریهای طبی همراه با سرطان آندومتر

میزان ابتلا به کانسر آندومتر همراه با بعضی از بیماریها مانند دیابت (حدود سه برابر) و پرفشاری خون افزایش می یابد (۳، ۱۱، ۱۲). در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۰۴) در ۴۷ درصد از نمونه های مورد پژوهش همراهی بین بیماریهای طبی با کانسر آندومتر دیده شده است که شایع ترین آنها افزایش فشار خون، دیابت و بیماری کرونر قلب بوده است. همچنین آنها مشاهده نموده اند که رادیوتراپی و شیمی تراپی در درمان این

زنان نسبت به گروه کنترل بیشتر انجام شده است (۱۴). اگرچه هیپرتانسیون و دیابت به کرات در ارتباط با چاقی وجود دارند اما ممکن است عوامل خطرزی مستقل نیز باشند (۴). همچنین کانسر پستان، کولون و تخمدان به کرات همراه کانسر آندومتر دیده شده اند. زنانی که دچار کانسر پستان هستند احتمال بروز کانسر آندومتر در آنان ۳ - ۲ برابر افزایش می یابد (۱۲). دو مورد نادر همراهی کانسر با عفونت HIV (۱۰) و بارداری نیز بعنوان گزارش موردی معرفی شده است (۸). از سایر عوامل خطر می توان نولی پارите، یائسگی دیررس، نژاد (افزایش در سیاه پوستان)، سابقه تابش اشعه ایکس به لگن، نازایی ناشی از اختلال عملکرد تخمدان و تاریخچه خانوادگی ابتلا به کانسر آندومتر و مصرف الکل را نام برد (۲، ۳، ۴، ۱۱).

تظاهرات بالینی سرطان آندومتر

علائم: مهمترین و شایعترین علامت کانسر آندومتر (۹۰ - ۸۰٪) خونریزی غیرطبیعی رحمی است که خود عامل ۱۵-۱۲ درصد خونریزیهای پس از یائسگی است (۱، ۳، ۲۰). هر چند تنها حدود ۲۰ درصد از این بیماران مبتلا به یک بدخیمی دستگاه تناسلی هستند. احتمال اینکه خونریزی بعد از یائسگی نشانگر وجود یک کانسر رحم باشد بوضوح با بالا رفتن سن افزایش می یابد (۲). زنانی که در حوالی یائسگی قرار دارند، بیشترین الگوی خونریزی در آنها بصورت افزایش میزان خونریزی قاعدگی، کاهش فواصل بین دو قاعدگی و خونریزی بین قاعدگی هاست (۱، ۲۰). مقدار خونریزی ارتباطی با احتمال کانسر ندارد چون حتی مقادیر اندک لکه بینی نیز ممکن است نشانه کانسر باشد (۴). گاهی ممکن است خونریزی بویژه در بیماران مسن تر بعلت تنگی سرویکس روی ندهد و با هماتومتر و یا پیومتر همراه باشد که موجب ترشح چرکی از مهبل می گردند. این یافته اغلب با پیش آگهی ضعیفی همراه است (۱).

برخی از زنان (حدود ۱۰٪) علایم درد زیر شکم، احساس فشار یا ناراحتی لگن دارند که نشان دهنده

۹۸-۹۰ درصد یافته های بعدی در Dac و یا هیستریکتومی است (۳،۲،۱). اگر بررسی های فوق منفی باشند، تحت نظر قرار دادن بیمار کافی است اما در صورت تداوم یا عود خونریزی غیرطبیعی یا وجود عوامل پرخطر (هیپرپلازی آدنوماتوز، آتیپیک، پولیپ آندومتر) کورتاژ تشخیصی اندیکاسیون خواهد یافت که در افراد کمتر از ۴۰ سال بصورت Dac و در افراد بالای ۴۰ سال بصورت دیلاتاسیون و کورتاژ اندوسرویکس و آندومتر (کورتاژ فراکشنال) انجام می شود (۳،۲،۱). در تمام مواردی که مشکوک به کانسر آندومتر باشیم ولی نتیجه کورتاژ تشخیصی منفی باشد بایستی نمونه برداری و کورتاژ تحت هیستروسکوپی انجام شود (۳،۲). سونوگرافی واژینال روش کمکی مفیدی به همراه بیوپسی آندومتر جهت ارزیابی ضخامت آندومتر می باشد. مطالعات متعددی پیشنهاد کننده این بوده که اگر ضخامت دولا به آندومتر کمتر از ۵ میلی متر باشد علت خونریزی معمولاً آتروفی (ناشی از عدم تخمک گذاری حوالی یائسگی) است ولی گزارشات نادری نیز وجود بدخیمی ثابت شده با بیوپسی را حتی در بیماران با آندومتر نازک نشان داده است (۳،۲،۱). ضخامت آندومتر بیش از ۴ میلی متر یک توده پولیپوئید آندومتری و یا تجمع مایع در رحم، نیازمند ارزیابی بیشتر می باشد (۱). لنا و همکاران وی (۲۰۰۴) دقت سونوگرافی واژینال را در ارزیابی بیماران دیابتی و چاق مورد تردید قرار داده اند (۹). گوپتا و همکاران وی (۲۰۰۲) نیز در نتیجه مطالعه خود انجام سونوگرافی واژینال جهت اندازه گیری ضخامت آندومتر را برای ارزیابی بیماران به تنهایی کافی ندانستند (۷،۲،۱).

سایر بررسی های تفصیلی به منظور ارزیابی وسعت و شدت بیماری و اتخاذ تدابیر مناسب شامل آزمایش های روتین CBC، U/A، BUN، کراتینین، عکسبرداری قفسه سینه (رخ و نیم رخ) جهت رد کردن متاستاز ریوی و هم چنین وضعیت قلبی - تنفسی، الکتروکاردیوگرافی، CT-scan، MRI در صورت گسترش تومور به خارج از رحم می باشد (۳،۲). اگر چه

بزرگ شدن رحم و یا گسترش خارج رحمی می باشد (۳،۱).

در معاینه، لگن معمولاً طبیعی است ولی ممکن است سرویکس و تنه رحم کمی سفت و بزرگ شده باشد (۳). در معاینه فیزیکی شکم، معاینه رکتوواژینال، ناحیه زیر پیشابراهی، واژن، سرویکس، سائز و تحرک رحم، آدنکسها و پارامترها سفتی کولد و ساک، گره های لنفاوی محیطی، اینگوینال، پستانها، سوپراکلاویکول جهت یافتن هر گونه ندول، توده سفت و ضایعات شبیه پلاک که ممکن است نشان دهنده بیماری متاستاتیک باشد، باید مورد بررسی قرار گیرد (۳،۱).

تشخیص:

کمتر از ۵ درصد از زنانی که در آنها کانسر آندومتر تشخیص داده می شود فاقد علامت می باشند (۱) در حال حاضر هیچ روش پذیرفته شده غربالگری جهت تشخیص هیپرپلازی یا کانسر آندومتر در زنان بدون علامت وجود ندارد. در مطالعات بالینی بیوپسی روتین آندومتر، سونوگرافی ترانس واژینال و پاپ اسمیر مورد ارزیابی قرار گرفته ولی هیچیک از این تکنیک ها از دقت یا حساسیت کافی جهت استفاده در جمعیت عمومی برخوردار نیستند (۲). پاپ اسمیر فقط در ۵۰ - ۳۰ درصد مبتلایان به کانسر آندومتر غیرطبیعی است (۱۳،۴،۲). این امر تست مذکور را برای غربالگری بیماران نامطلوب می سازد. با این حال در آن دسته از زنان یائسه که در پاپ اسمیر روتین دارای سلولهای اندوسرویکال طبیعی هستند، ۶ درصد احتمال ابتلا به کانسر آندومتر و ۱۳ درصد احتمال ابتلا به هیپرپلازی آندومتر وجود دارد. اگر سلولهای آندومتریال آتیپیک باشند حدود ۲۵ درصد بیماران دارای کانسر آندومتر خواهند بود. بنابراین مشاهده این نوع در پاپ اسمیریک زن یائسه اندیکاسیونی برای انجام بیوپسی آندومتر است (۴).

روش اصلی تشخیص کانسر آندومتر بیوپسی آندومتر یا بدست آوردن نمونه بافتی از آندومتر و بررسی پاتولوژیک آن است. دقت بیوپسی آندومتر حدود

کanser غیرقابل جراحی آندومتر مبتلا هستند یا ریسک فاکتور عود دارند یا در بیوپسی شواهد متاستاز وجود داشته باشد درمان مؤثر شناخته شده است (۱۴،۳،۱).

در کسانی که رادیوتراپی و جراحی امکان پذیر نیست درمان با پروژستین توصیه شده است. درمان کمکی پروژستین پس از عمل جهت کاهش خطر عود مورد استفاده قرار گرفته است (۱۴،۲،۱).

پی گیری بعد از درمان:

حدود ۷۵ درصد موارد عود کanser ظرف ۲ سال، ۸۵ درصد در ۳ سال اول، ۹۰ درصد در طی ۵ سال پس از درمان روی می دهد که حدود نیمی از موارد (۵۰٪) در لگن و واژن، بقیه موارد (حدود ۲۵٪) در نواحی دوردست خارج از لگن (عمدتاً ریه و استخوان) و حدود ۲۵ درصد هم در لگن و هم در نواحی دور دست می باشد. ۵۹ درصد از عودها بدون علامت بوده، بیش از یک دوم (حدود ۷۰ درصد) در هنگام معاینه فیزیکی، ۲۶ درصد بواسطه افزایش CA-125 و تنها ۴ درصد به کمک سیتولوژی واژن مشخص می شوند (۱۴،۳،۲،۱).

به همین دلیل دنبال درمان اولیه، بیماران مبتلا به کanser آندومتر باید در فواصل منظم مورد پیگیری قرار گیرند. بیماران می بایست در طی ۳ - ۲ سال اول هر ۳ - ۲ ماه برای ۶ ماه و پس از آن هر ۶ ماه بمدت ۳ سال معاینه شوند. در طی این ویزیت ها می بایست معاینه فیزیکی گره های لنفاوی محیطی، شکمی و لگن توجه خاص مبذول داشت. سلول شناسی واژن در هر ویزیت باید انجام گیرد. C-X ray هر ۱۲ ماه روش مهمی در ارزیابی پس از درمان می باشد. تقریباً نیمی از عودهای بدون علامت توسط X-Ray قفسه سینه کشف می گردد. سایر بررسی ها بر حسب یافته ها و شکایات بیماران اندیکاسیون خواهد یافت.

CA-125 تومور مارکر اصلی سرطان تخمدان است اما در سرطان آندومتر نیز ممکن است افزایش یابد (۴،۳،۲،۱).

پیش آگهی:

پیش آگهی کanser آندومتر به فاکتورهای متعددی بستگی دارد. مهمترین فاکتور پیش بینی کننده مرحله (Stage) بیماری است. شانس بقای عمر ۵ ساله در مراحل پایین افزایش می یابد. از فاکتورهای دیگر، نوع کanser، تمایز سلولی، سن، نژاد، عمق نفوذ تومور به میومتر، سیتولوژی پریتون، متاستاز به عقده - های لنفاوی، درگیری آدنکس ها، اندازه تومور و ... را می توان نام برد (۱۲،۳،۲،۱).

درمان:

درمان اولیه کanser آندومتر جراحی (هیسترکتومی از طریق شکم) است که شامل برداشتن رحم، سرویکس، تخمدان و آدنکس هاست (۱۴،۱۲،۳،۲،۱). برداشت رحم از طریق واژن ممکن است جهت بیماران انتخاب شده ای در نظر گرفته شود که بشدت چاق هستند و وضعیت طبی ضعیفی دارند و یا بیمارانی که دچار پرولاپس رحمی - مهبل می باشند (۱). امکان عملی بودن برداشت رحم از طریق واژن با کمک لاپاراسکوپی به همراه برداشت دو طرفه لوله های رحمی و تخمدان و نمونه برداری از نواحی مورد لزوم نیز گزارش شده است (۱۴،۱). جراحی اولیه و دنبال آن پرتو درمانی موردی پذیرفته شده ترین درمان جهت کanser های آندومتر در مراحل اولیه است. با وجود این، حدود ۱۵ - ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به کanser آندومتر دچار وضعیت های هستند که جراحی برای آنان مناسب نیست. این بیماران بیشتر افراد چاق، مسن و یا دچار بیماریهای طبی حاد یا مزمن از قبیل فشار خون بالا، بیماری قلبی، دیابت قندی و بیماریهای کلیوی و نرولوژیک می باشند. پرتو درمانی در بیمارانی که به

منابع:

- ۱- یرک، جانانان. **بیماریهای زنان نواک ۲۰۰۲**. مترجم: فرهنگ بیگوند، شهروز و همکاران. تهران، ارجمند. ۱۳۸۲.
- ۲- دنفوری، دیوید. اسکات، جیمز. **مامایی و بیماریهای زنان**. مترجم: یزدانی نژاد، علی و همکاران. تحت نظارت صارمی، ابوطالب. تهران. کتاب میر. ۱۳۸۱.
- ۳- قره خانی، پرویز. ساداتیان، سیداصغر. **تظاهرات اصلی و درمان بیماریهای زنان (نگارش دوم)**. تهران. نوردانش. ۱۳۸۱.
- ۴- کنث جی، رادیان و همکاران. **اصول بیماریها و بهداشت زنان کیستتر**. مترجم: قاضی جهانی، بهرام. قطبی، روشنگر. تهران. اندیشه روشن. ۱۳۷۹.
- 5- Ben, Montgomery and etal. "Endometrial Hyperplasia: A review obstetrical & gynecological survey". 59(5), 368-378. may 2004.
- 6- Brain, Slomovitz and etal. "Does tamoxifen use affect prognosis in breast cancer patients who develop endometrial cancer?" **Obstetrics & Gynecology**. 104(2). 255-260. August 2004.
- 7- Gupta, Janesh K and etal. "Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: A meta-analysis. **acta obstetric and gynecologic scandinavica**. V 81 Issue 9. Page 799. September 2002.
- 8- Lchikawa, X and etal. "Endometrial carcinoma coexisting with pregnancy presumed to derive from adenomyosis: A case-report. **International journal of gynecological cancer**. V11. Issue 6. page 488. November/December 2001.
- 9- Lena, Van doorn and etal. "Accuracy transvaginal ultrasonography in diabetic or obese women with postmenopausal bleeding". **Obstetrics & Gynecology**. 104(3). 577-578. September 2004.
- 10- McNally, Gard and etal. "First reported case of endometrial carcinoma in association with HIV infection". **International journal of Gynecologic cancer**. V9. Issue 3. May/Jun 1999. page 259.
- 11- Q Jackie, Cao and etal. "Distinctive gene expression profiles by c DNA microarrays in endometrioid and serous carcinomas of the endometrium. **International journal of Gynecological pathology**. V23(4). October 2004. pp: 321-329.
- 12- T creasman, William and etal. "Edometrial carcinoma" Available in <http://www.emedicine.com>.
- 13- Wang, J-L and etal. "Primary clinical analysis of medical disorders in chinese woman with endometrial carcinoma". **International journal of Gynecological cancer**. V14. Issue 3. page 502. May 2004.
- 14- Zuspon, Fredric. Oilligon. Edward. **Current therapy in obstetrics and gynecology**. WB saunders. 2000.