

## ● گزارش موردي



### گزارش یک مورد کوریو کارسینوما در فاصله کوتاهی بعد از زایمان ترم

#### چکیده

کوریوکارسینوما از بدخیمی های قابل علاج است که در ۵۰٪ موارد بعد از حاملگی ترم بوجود می آید و در این صورت پروگنوز بدتر از زمانی است که کوریوکارسینوم بعد از حاملگی مولار ایجاد شود. در مطالعات انجام شده زودترین زمان بروز کوریوکارسینوم ، بعد از سه هفته از زایمان ترم گزارش شده است، در حالیکه در این گزارش ، کوریوکارسینوما ۲ هفته پس از زایمان ترم تشخیص داده شده است.

در مهر ماه ۱۳۸۴، خانم ۲۸ ساله ای با سابقه ۲ بار بارداری و ۲ زایمان طبیعی که آخرین مورد آن به تولد نوزاد سالم دختر انجامید و بدلیل اپیزودهای خونریزی واژینال ۱۰ روز پس از زایمان در بیمارستان ولی عصر تهران پذیرفته شد. در بررسی رادیولوژیک ریه، ضایعات متاستاتیک متعدد تشخیص داده شدو تیتراز BHCG در این زمان ۸۴۰۰۰ mIU/m<sup>2</sup> بود. بیمار با تشخیص بیماری تروفوبلاستیک متاستاتیک پرخطر تحت درمان کمoterابی چند دارویی با رژیم EMA-CO قرار گرفت.

بعد از ۷ دوره درمان، بیمار تا حال در بهبود کامل بسر می برد. اگرچه خونریزی غیرطبیعی در اوایل دوران پس از زایمان بیشتر بدلیل عوارض زایمان است، ولی باید بیماری تروفوبلاستیک را نیز در نظر داشت و با انجام آزمایش BHCG و تشخیص زودتر بیماری سبب پیشگیری از متاستاز و پیشرفت بیماری گردید.

دکتر فاطمه قائم مقامی <sup>۱\*</sup>

دکتر مژگان کریمی زارچی <sup>۲</sup>

دکتر میترا مدرس گیلانی <sup>۳</sup>

دکتر اعظم السادات موسوی <sup>۴</sup>

۱. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی  
تهران

۲. استاد یار دانشگاه علوم پزشکی  
یزد

۳. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی  
تهران

۴. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی  
تهران

\*نشانی نویسنده مسئول: دپارتمان  
ژنیکولوژی انکولوژی، بیمارستان ولی  
عصر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه  
علوم پزشکی تهران

ادرس: تهران، مجتمع بیمارستانی امام خمینی،  
دانشگاه علوم پزشکی تهران  
Email: ftghaemmagh@yahoo.com

**واژگان کلیدی:** بیماری تروفوبلاستیک ، کوریوکارسینوم، خونریزی پس از زایمان، زایمان  
ترم، عاقبت بیماری

متاستاتیک متعدد را نشان داده و اسکن نیز آن را تأیید کرد (حدود ۸ ندول) (شکل ۱). بیمار بدلیل عدم کنترل خونریزی ۷ هفته پس از زایمان هیسترکتومی شده و پاتولوژی او بیانگر کوریو کارسینوم بود (شکل شماره ۲). پس از عمل تیتر BHCG برابر ۸۳۰۰۰ mIU/ml بود. لذا بیمار با stage III و امتیاز ۸ تحت درمان EMA-CO کمoterapی چندارویی با رژیم قرار گرفت. بیمار این رژیم شیمی درمانی را ۵ دوره تا منفی شدن BHCG و دو دوره دیگر پس از منفی شدن ان دریافت نمود و در حال حاضر در بهبودی به سر می برد.

## بحث

اگرچه خونریزی در اوایل دوران بعد از زایمان بیشتر بدلیل عوارض زایمانی است ولی باید کوریو کارسینوم را نیز در نظر داشت، بطوريکه طبق مطالعات قبلی فواصل زمانی تظاهر کوریو کارسینوما بعد از زایمان ۶ ماه (۹)، ۱۱ هفته (۸)، ۳ هفته (۱۰) بوده است و در تمام موارد متاستاز ریه وجود داشته است (۸-۱۰).

پیش آگهی کوریو کارسینوم متاستاتیک بعد از زایمان ضعیف و بد است، بدلیل اینکه بطور سریع متاستاز داده، گسترش می یابد و

کوریو کارسینوما پس از فاصله طولانی از حاملگی ایجاد می شود و بیمار با علاج خونریزی از متاستاز ها مثل هموپتیزی یا خونریزی داخل شکم بدلیل پارگی کبد و یا عالیم نورولوژیک بدلیل متاستاز مغزی مراجعه می نماید (۱۱-۳).

## مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی (GTN) طیفی از تومورها یعنی مول هیداتیفرم، مول انوازیو، کوریو کارسینوما و تومور تروفوبلاستیک محل جفت راشمال می شود. کوریو کارسینوم یکی از انواع نادر و بدخیم GTN است که در عین حال قابل

علاج بوده و بعد از انواع حاملگی ایجاد می شود. کوریو کارسینوما ۵۰٪ موارد بعد از حاملگی ترم، ۲۵٪ موارد بعد از حاملگی مولار و بقیه موارد بعد از سقط و حاملگی خارج از رحم ایجاد می شود (۱-۳).

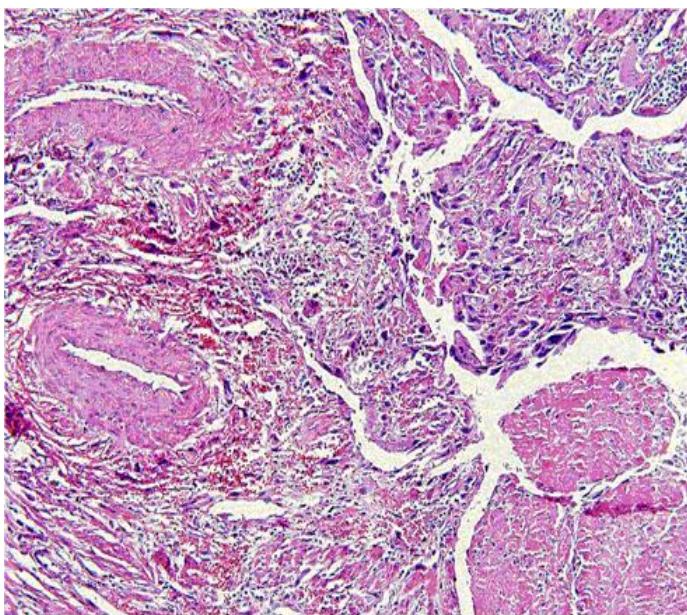
بروز آن بعد از حاملگی ترم یک مورد در ۱۵۰۰۰ تا ۱۶۰۰۰ حاملگی است و بروگنوز آن بدتر از مواردی است که بدنبال حاملگی مولا رایجاد می شود (۱-۴).

کوریو کارسینوما سریع پیشرفت کرده و متاستاز می دهد و اغلب در زمان تشخیص بیماری، گسترده است. عالیم و نشانه های کوریو کارسینوما در بیماران بسیار متنوع است. در بعضی موارد، عالیم ژنیکولوژیک مورد توجه واقع نمی شود، بطوريکه در مواردی خونریزی بعد از زایمان به علل دیگر مرتبط با عوارض زایمان نسبت داده می شود. حتی ممکنست بیمار با عالیم غیر کلاسیک و غیر ژنیکولوژیک مراجعه نماید (۱-۴). گاهی

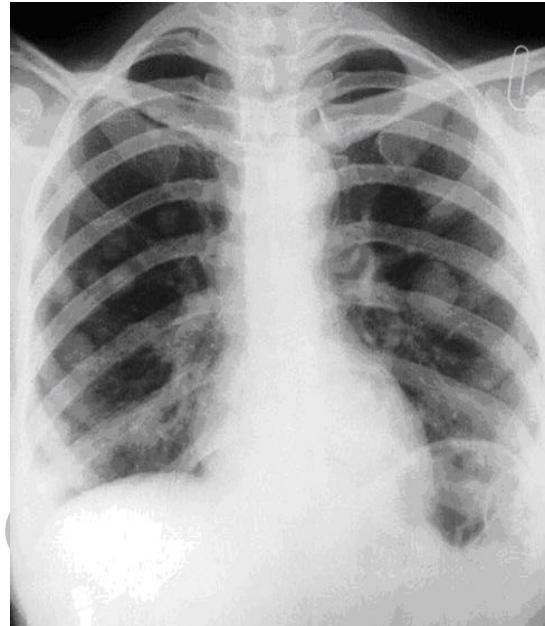
## معرفی بیمار

خانم ۲۸ ساله با سابقه ۲ بار حاملگی طبیعی که زایمان دوم در مهرماه ۸۴ منجر به تولد نوزاد دختر سالم با وزن ۳۲۰۰ گرم شده بود به درمانگاه انکولوژی زنان بیمارستان ولی عصر تهران ارجاع داده شد. جفت از نظر ظاهری نرمال بود. بیمار دچار خونریزی بیشتر از معمول بعد از ۱۰ روز از زایمان بوده است که آزمایش BHCG او تیتر از miu/ml ۵۵۰۰۰ رانشان میدهد. در بررسی سونوگرافیک رحم بزرگتر از نرمال (cm ۸×۹×۱۲) با آندومتر ضخیم نشان داده شد. بدلیل سطح بالای BHCG و خونریزی مداوم، ۲ هفته پس از زایمان بیمار در مرکز دیگری تحت کورتاژ قرار گرفته که بافت دئزره بدست آمد. اما خونریزی بیمار پس از D&C ادامه یافته و تیتر از BHCG تا miu/ml ۸۴۰۰۰ افزایش می یابد. رادیوگرافی ریه، ندول های





شکل شماره ۲. نمای میکروسکوپیک از کوریو کارسینوم در بیمار ذکر شده.



شکل شماره ۱. متاستازهای متعدد ریوی در بیمار مورد بحث

۱- سطح BHCG بالای miu/m<sup>2</sup> ۲- مدت زمان بیش از ۴ ماه بین ختم حاملگی تا شروع درمان،<sup>۳</sup>- درمان ناموفق کموترایپی قبلی،<sup>۴</sup>- متاستازهای مغزی یا کبدی. او همچنین بدليل تغییرات سیستم ایمنی، میزان پاسخ به درمان را در کوریو کارسینوم پس از زایمان ترم، کمتر از فرم های دیگر بیماری تروفوبلاستیک دانست.<sup>(۵)</sup>

Berkowitz نیز بروز کوریو کارسینوم پس از زایمان ترم را حدود ۴/۱٪ از ۳۶۶ مورد GTN گزارش کرد و خصوصیت آن را متاستاز زودرس و احتمال بیشتر در گیری مغز و کبد بیان نمود (۸۶/۷٪)، لذا مرگ و میر در این نوع GTN را بیشتر و میزان بهبود را

شوند عاقبت بیماران بد نخواهد شد<sup>(۴)</sup>. بررسی های اخیر بهبودیقای این بیماران را از ۱۶٪ تا ۸٪ گزارش کرده اند. این تغییر میتواند در نتیجه شروع سریعتر رژیم چند داروئی EMACO باشد.<sup>(۴،۲)</sup>

نکته مهمتر اینکه از متاستازها نباید بیوپسی بعمل آید چون ممکن است سبب خونریزی شود<sup>(۴-۲)</sup>.

گزارشات متعددی در مورد کوریو کارسینومای بعد از زایمان ترم وجود دارد که در تابلو ۱ اورده شده است.

Miller بیان کرد عوامل بدتر کننده پیش اگهی کوریو کارسینوم پس از زایمان ترم، عبارتست از:

بدليل تغییر در پاسخ ایمنی و تأخیر در تشخیص به کموترایپی تک داروئی کمتر پاسخ می دهد (۵-۷) و این تأخیر با میزان بقای بیماران ارتباط مستقیم دارد. در مطالعات اخیر شروع سریعتر درمان چند داروئی سبب بهتر شدن عاقبت بیماران شده است<sup>(۴،۲)</sup>. علت تأخیر در شروع درمان، بروز پائین آن و ناشنائی با این فرم از بیماری تروفوبلاستیک حاملگی است.

قابل ذکر است: پیش اگهی بد این بیماران بیشتر بدليل تأخیر در تشخیص است و کمتر با زایمان ترم ارتباط دارد، بطوريکه در مواردی از کوریو کارسینوم که بفاصله کمتر از ۴ ماه پس از زایمان ترم تشخیص داده

سطح HCG خون می باشد چراکه در PSTT سطح آن پایین تر ولی در کوریو کارسینوم بالا است (۱۱).

طبق بررسی انجام شده زمان محو شدن سطح BHCG پس از زایمان، متغیر و متوسط آن ۳ هفته می باشد (۱۲). میزان بهبود بیماران مبتلا به کوریو کارسینوم متاستاتیک پس از حاملگی ترم کمتر از این میزان در کوریو کارسینوم پس از فرمهای دیگر حاملگی است. در گزارشات موجود نیز این به اثبات رسیده است (۸).

چندین رژیم ترکیبی در درمان کوریو کارسینوما گزارش شده که عبارتست از -D MAC (متوتروکسات- اکتینومایسین D-CHAMOCA سیکلو فسفومید) ، رژیم EMA-CO و EMA-CO. میزان معالجه با رژیم MAC در مواردیکه بعنوان درمان اولیه بکار رود، ۵۱٪ می باشد ولی اگر بعنوان درمان ثانویه بکار رود فقط ۳۰٪ پاسخگوئی دیده می شود. با رژیم CHAMOCA بهبود کلینیکی کامل در بیمارانی که به رژیم MAC مقاوم بودند، دیده شده است ولی یک پروتکل با میزان؟ بالا بشمار می اید (۶).

رژیم EMA-CO شامل اتوپوزاید- متوتروکسات- اکتینومایسین D- سیکلوفسفومید- وین کریستین است . Bolis (14) گزارش کرد که میزان پاسخ ۸۶٪ EMA-CO کلینیکی به رژیم

ریسک فاکتورهای دیگر اندیکاسیون ندارد (۷).

Lurain نیز بیان نمود که میزان بهبود بیماران مبتلا به فرم متاستاتیک کوریو کارسینوم پس از حاملگی ترم حدود ۵۰٪ در مقایسه با ۷۵٪ در کوریو کارسینوم بدنیال فرم های دیگر حاملگی میباشد. او ۶ فاکتور پروگنوتیک که وجودشان پیش آگهی GTN را بدتر خواهد کرد، مورد بررسی قرار داد، این عوامل عبارتست از : ۱- تشخیص پاتولوژیک کوریو کارسینوم ، ۲- فاصله زمانی بیش از ۴ ماه بین ختم حاملگی تا شروع درمان ۳- تیتراز BHCG بیش از ۱۰۰۰۰ mIU/ml ۴- متاستاز نواحی غیر از واژن و ریه ۵- حاملگی ترم ۶- شکست درمانی قبلی. تعداد فاکتورهای خطر تاثیر متفاوتی روی میزان پاسخ به درمان می گذارد، بعنوان مثال اگر فقط یک یا دو فاکتور خطر وجود داشته باشد، میزان بقای عمر ، ۷۴٪ و اگر ۳ یا ۴ فاکتور خطر وجود داشته باشد، میزان بقا به ۲۷٪ کاهش خواهد یافت (۸).

یک تیپ بیماری تروفوبلاستیک بعد از حاملگی ترم PSTT، (بیماری تروفوبلاستیک محل جفت) است که در تقریبا ۷۸٪- ۵۳٪ موارد بدنیال حاملگی ترم رخ می دهد. اکثر موارد بیماران با خونریزی واژینال و آمنوره مراجعه می کنند. تفاوت کوریو کارسینوم بعد از زایمان و PSTT در

کمتر از شکل های دیگر بیماری تروفوبلاستیک جفتی گزارش نمود (میزان بهبود: ۵/۶۱٪). او بیان کرد در صورتیکه کمتر از ۴ ماه بین ختم حاملگی و شروع درمان گذشته باشد، میزان بهبود به ۸۷/۵٪ میرسد. نکته ای مهم این که در تمام موارد کوریو کارسینوم متاستاتیک پس از زایمان ترم باقیستی شیمی درمانی ترکیبی شروع شود و در موارد خاص رادیوتراپی و جراحی کاربرد دارد (۶).

Olive میزان بهبود کوریو کارسینوم بدنیال زایمان ترم را ۶۱٪ ذکر کرد، در حالیکه این میزان در کوریو کارسینوم بدنیال فرم های دیگر حاملگی ۸۷٪ میباشد. او در مواردیکه کمتر از ۴ ماه از ختم حاملگی گذشته باشد، میزان بهبود را ۸۰٪ در مقابل ۴۰٪ (فاصله بیش از ۴ ماه) ذکر کرد و در بیمارانی که دچار خونریزیهای غیر طبیعی واژینال باشند، میزان بهبود کوریو کارسینوم پس از زایمان ترم را ۴۰٪ در مقایسه با ۸۷٪ (بدون وجود خونریزی) گزارش نمود. وجود متاستاز به محلهای غیر از واژن و ریه نیز روی پاسخ به درمان تاثیر دارد، لذا طبق گزارش Olive میزان پاسخ در بیماران دچار متاستازهای ریه و واژن ۷۲٪ در مقابل ۲۲٪ (متاستاز به محلهای غیر از واژن و ریه) دیده میشود. وی همچنین بیان کرد که در تمام موارد کوریو کارسینوم بدنیال زایمان ترم شیمی درمانی ترکیبی، جز در صورت وجود



۱۹٪ طبق گزارش (Newland ۱۷) Bolis ذکر شده است (۱۴). بخوبی شناسایی شده است که پاسخ به رژیم کمترایی ثانویه، ضعیف است. لذا توصیه می شود رژیم درمان اولیه با دقت انتخاب EMA-۱۳). ما معتقدیم که رژیم CO باستی عنوان قدم اول در اکثر بیماران مبتلا به GTN پرخطر انتخاب شود چون که میزان پاسخدهی خوب و تحمل مناسبی خواهد داشت.

۱۶). از آنجا که شناسایی شده، حداقل سلول تومورال ضروری است تا یک ۱۰۰۰۰ تیتر **BHCG** قابل تشخیص بدست آید، لذا بعضی معتقدند که حداقل ۳ دوره درمان نگهدارنده مورد نیاز است. بعضی نیز توصیه به ادامه درمان حتی پس از یک تیتر منفی نکته قابل توجه اینکه، ممکن است عود حتی پس از چند سال از بهبود کامل رخ دهد. **EMA-CO** میکنند.

بود در حالیکه اگر بعنوان درمان ثانویه بکار رود، میزان بهبود ۶۴٪ می باشد. اما در هر حال میزان پاسخ دهنده بیشتر میزان؟ کمتر نسبت به رژیم های CHAMOCA، MAC دارد. بیمار مانیز تنها با EMA-CO درمان شد. در بررسی رژیم های قبل نشان داده شده که اتوپوزاید نه فقط بعنوان درمان اولیه بلکه در موارد مقاوم نیز بکار می رود (۱۵). اخیرا گزارش شده که Taxan ها نبند، در موارد عمد GTT ممثنا

تایبلو شماره ۱: گزارش موارد کوریه کارسینوم بعد از زایمان ترم

تabelo شماره ۱: گزارش موارد کوریوکارسینوم بعد از زایمان ترم				
درمان: جراحی، شیمی درمانی	محل متاستاز	علائم و نشانه ها	فاصله زمانی بین ختم حاملگی تا شروع درمان	نویسندها
متوتروکسات خوراکی	متاستازهای متعدد ریه	خونریزی غیر طبیعی BHCG سطح بالای	۶ ماه	Farely[2005] (10)
?	?	خونریزیهای واژینال مقاوم به درمان با جفت عبیعی حین زایمان	۱۱ هفته	Flam[1996] (11)
EMA/CO رژیم	متاستازهای متعدد مغز و ریه	سرد و خلط خونی	۳ هفته	Hiramatsu[2005] (12)
EMA/CO رژیم	متاستازهای متعدد ریه	خونریزی واژینال مقاوم به درمان، افزایش سطح BHCG	۲ هفته	گزارش اخیر[2006]

## مراجع

1. John TS, David GM, Julian C. Schink for the American collage of obstetrics and gynecologist, Diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: ACOG practice Bulletin No. 53, *Gynecol Oncol* 2004 ; 93: 575-585.
2. Christianne A L, Anca C A, Danielle G ,et al. Treatment and prognosis of post term choriocarcinoma in The Netherlands. *Gynecol Oncol* 2006, 103(2):698-702.
3. Berek JS, Hacker NE , Berkowitz RS, et al. Gestational trophoblastic neoplasia. in: practical Gynecologic oncology, 4nd ed. Williams & Wilkins ;2005: 603-625.
4. Nugent D, Hassadia A, Everard J et al. Post partum choriocarcinoma presentation management and survival. *J Reprod Med* 2006;51:819.
5. Miller JM, Surwith EA, Hammond CB. Chriocarcinoma following term pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 53(2): 207-12.
6. Berkowitz RS, Goldstein OP, Bernstein MR. Chriocarcinoma following term gestation. *Gynecol Oncol* 1984 Jan; 17(1): 52-7.
7. Olive DL, Lurain JR, Brewer JI. Choriocarcinoma associated with term gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148(6): 711-6.
8. Lurain JR , Brewerji M. Treatment of high-risk gestational trophoblastic disease with methotrexate, actinomycin and cyclophosphamide chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 830-836.
9. Farley JH , Hathcock RB, Branch W, et al. Treatment of metastatic gestational choriocarcinoma with oral methotrexate in a combat environment (case report). *The American college of obstetrics and gynecologist* 2005 ;105(2) : 1250-1254.
10. Flam F. Choriocarcinoma in the term placenta, a difficult diagnosis. *Eur J Gynecol Oncol* 1996; 17(6): 510-1.
11. Hiramatsu Y, Masuyema H,ishida M et al. Term delivery choriocarcinoma patient with brain and lung metastases successfully treated by Etoposide, Methotrexate, actinomycin D, Cyclophosphamid and Vin cristin (EMA-co) chemotherapy. *Acta Medokayoma* 2005; 59(5): 235-238.
12. Colleen MF, David R et al. Placental site trophoblastic tumor: a 17 year experience at the New England trophoblastic disease center: *Gynecologic oncology* 2001; 82: 415-418.
13. Korhonen J, Alftan H. Disappearance of Human chorionic gonadotropin and its and B-subunits after term pregnancy. *Clinical chemistry* 1997; 43: 2155-2159.
14. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F et al. EMA /CO regimen in high risk gestational trophoblastic tumor .*Gynecol Oncol* 1988; 31: 439-444.
15. Disaia PJ and Creasman WT: Gestational trophoblastic neoplasia in *Clinical Gynecologic Oncology* 4 nd ed . Mosby yearbook: Louis ;1993 : 210-237.
16. Jushua AM, Carter JR ,Beale P: The use of taxanes in choriocarcinoma a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94: 581-583.
17. Newland ES, Bagsh KD, Begent Rh et al. Developments in chemotherapy for medium and high-risk patients with gestational trophoblastic tumor (1979- 1984). *Br J Obstet Gynecol* 1986 ; 93: 63-69.