مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۲۶، شماره ۳، پاییز ۱۳۸٦: ۳۷۸-۳۷۳

● گزارش موردی

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

دکتر فاطمه قائم مقامی [1*]
دکتر مژگان کریمی زارچی [2]
دکتر میترا مدرس گیلانی [3]
دکتر اعظم السادات موسوی [4]

۱. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. استاد یار دانشگاه علوم پزشکی یزد
۳. دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
٤. 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

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 کوریوکارسینوما , 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 ۱۳۸٤، خانم ۲۸ ساله ای با سابقه ۲ بار بارداری و ۲ زایمان طبیعی که آخرین مورد آن به تولد نوزاد سا لم 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 تیتراژ BHCG در این زمان 84000 mIu/m2 بود. بیمار با تشخیص بیماری تروفوبلاستیک متاستاتیک پرخطر تحت درمان کموتراپی چند دارویی با رژیم EMA-CO قرار گرفت. بعد از ۷ دوره درمان, بیمار تا بحال 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 وتشخیص زودتر بیماری , سبب پیشگیری از متاستاز و پیشرفت بیماری گردید.

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

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۱ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸٦/۳/۱۲ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸٦/۷/۱

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی (GTN) طیفی از تومورها یعنی مول هیداتیفرم، مول انوازیو، کوریوکارسینوما و تومور تروفوبلاستیک محل جفت راشامل میشود. کوریوکارسینوم یکی از انواع نادر و بدخیم GTN است که در عین حال قابل علاج بوده و بعد از انواع حاملگی ایجاد می شود . کوریوکارسینوما 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 ۱۵۰۰۰۰ تا ۱۶۰۰۰۰ حاملگی است و پروگنوز آن بدتر از مواردی است که بدنبال حاملگی مولارایجاد میشود.(۱-۴)

کوریوکارسینوما سریع پیشرفت کرده و متاستاز می دهد و اغلب در زمان تشخیص بیماری، گسترده است. علایم و نشانه های کوریوکارسینوما در بیماران بسیار متنوع است. در بعضی موارد، علایم ژنیکولوژیک مورد توجه واقع نمی شود، بطوریکه در مواردی خونریزی بعد از زایمان به علل دیگر مرتبط با عوارض زایمان نسبت داده می شود. حتی ممکنست بیمار با علایم غیرکلاسیک و غیرژنیکولوژیک مراجعه نماید (۴-۱). گاهی کوریو کارسینوما پس از فاصله طولانی ازحاملگی ایجاد میشود و بیمار با علا ئم خونریزی از متاستاز ها مثل هموپتیزی یا خونریزی داخل شکم بدلیل پارگی کبد و یا علایم نورولوژیک بدلیل متاستاز مغزی مراجعه می نماید (۱۱-۳).

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 تیتراژ miu/ml55000 رانشان میده . در بررسی سونوگرافیک رحم بزرگتر از نرمال (cm 12×9×8) با آندومتر ضخیم نشان داده شد . بدلیل سطح بالای BHCG و خونریزی مداوم , ۲ هفته پس از زایمان بیماردر مرکز دیگری تحت کورتاژ قرار گرفته که بافت دژنره بدست آمد. اما خونریزی بیمار پس از D&C ادامه یافته و تیتراژ BHCG تا mIu/ml 84000 افزایش می یابد. رادیوگرافی ریه، ندول های 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 کوریوکارسینوم بود(شکل شماره ۲).

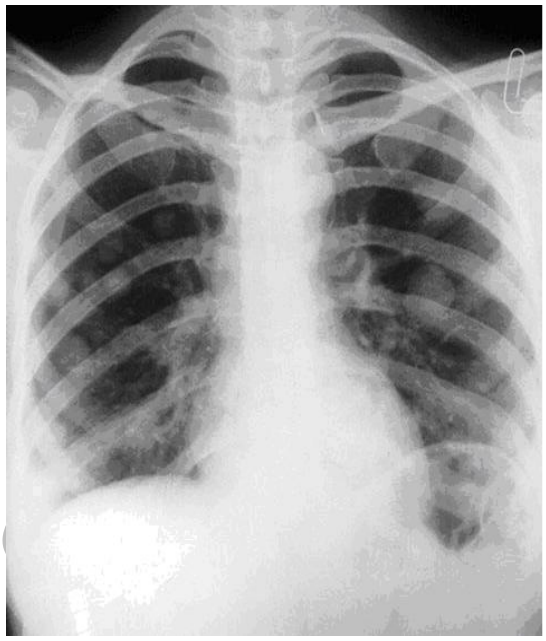
پس از عمل تیتر BHCG برابر mIu/ml 83000 بود. لذا بیمار با stage III و امتیاز ۸ تحت درمان کموتراپی چندداروییی با رژیم EMA-CO قرار گرفت. بیمار این رژیم شیمی درمانی را ۵ دوره تا منفی شدن BHCG و دو دوره دیگر پس ازمنفی شدن ان دریافت نمود و در حال حاضر در بهبودی به سر می برد.

بحث

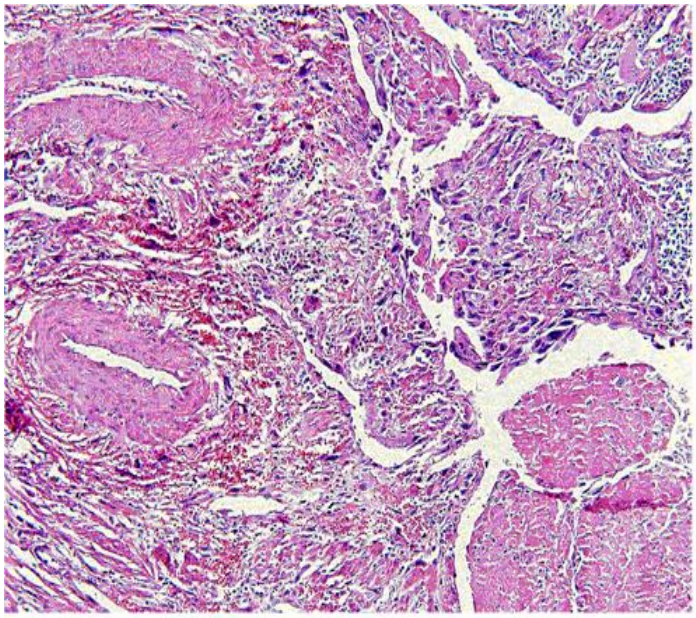
اگرچه خونریزی در اوایل دوران بعد از زایمان بیشتر بدلیل عوارض زایمانی است ولی باید کوریوکارسینوم را نیز در نظر داشت, بطوریکه طبق مطالعات قبلی فواصل زمانی تظاهر کوریوکارسینوما بعد از زایمان ۶ ماه (۹)، ۱۱ هفته (۸)، ۳ هفته (۱۰) بوده است و در تمام موارد متاستاز ریه وجود داشته است (۱۰-۸).

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

Archive of SID
www.SID.ir



شکل شماره ۱.متاستازهای متعدد ریوی در بیمار مورد بحث



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

بـدلیل تغییـر در پاسـخ ایمنـی و تـأخیر در تشخیص بـه کمـوتراپی تـک داروئـی کمتـر پاسخ می دهد (۷-۵)و این تـاخیر بـا میـزان بقای بیماران ارتباط مستقیم دارد.در مطالعات اخیر شروع سریعتر درمان چند داروئی سـبب بهتر شدن عاقبت بیمـاران شـده اسـت(۴،۲). علت تاخیر درشروع درمـان،بروز پـائین آن و نااشنائی با این فرم از بیماری تروفوبلاستیک حاملگی است.

قابـل ذکـر اسـت:پـیش اگهـی بـد ایـن بیماران بیشتر بدلیل تاخیر در تشخیص است و کمتر با زایمان ترم ارتبـاط دارد، بطوریکـه در مواردی از کوریوکارسینوم که بفاصله کمتر از ۴ ماه پس از زایمان ترم تشخیص داده شوندعاقبت بیماران بد نخواهد شد(۴).بررسی های اخیر بهبودبقای این بیماران را از ۶۱٪تا ۸۶٪ گزارش کرده اند.ایـن تغییـر میتوانـد در نتیجـه شـروع سـریعتر رژیـم چنـد داروئـی EMACO باشد(۴،۲).

نکته مهمتر اینکـه از متاسـتازها نبایـد بیوپسی بعمل آید چون ممکـن اسـت سـبب خونریزی شود (۲-۴).

گزارشـــات متعـــددی در موردکوریـــو کارسینومای بعد از زایمان ترم وجود دارد کـه در تابلو ۱ اورده شده است.

Miller بیان کرد عوامل بدتر کننـده پیش اگهی کوریوکارسـینوم پـس از زایمـان ترم, عبارتست از:

۱- سطح BHCG بـالای miu/m2 2 ,100000- مدت زمان بـیش از ۴ مـاه بین ختم حاملگی تا شروع درمان,۳- درمـان نـاموفق کمـوتراپی قبلـی, ۴-متاسـتازهای مغزی یا کبدی. او همچنین بـدلیل تغییـرات سیستم ایمنی, میزان پاسخ بـه درمـان را در کوریو کارسینوم پس از زایمان ترم, کمتـر از فـرم هـای دیگـر بیمـاری تروفوبلاسـتیک دانست(۵).

Berkowitz نیز بروز کوریوکارسـینوم پس از زایمـان تـرم را حـدود ۴/۱ ٪ از ۳۶۶ مورد GTN گزارش کرد و خصوصیت آن را متاستاز زودرس و احتمال بیشتر درگیری مغز و کبد بیان نمود (۸۶/۷ ٪), لذا مـرگ و میـر در این نوع GTN را بیشتر و میزان بهبود را

Archive of SID

www.SID.ir

کمتر از شکل های دیگر بیماری تروفوبلاستیک جفتی گزارش نمود (میزان بهبود:۶۱/۵٪). او بیان کرد در صورتیکه کمتر از۴ ماه بین ختم حاملگی و شروع درمان گذشته باشد, میزان بهبود به ۸۷/۵٪ میرسد. نکته ی مهم این که در تمام موارد کوریوکارسینوم متاستاتیک پس از زایمان ترم بایستی شیمی درمانی ترکیبی شروع شود و در موارد خاص رادیوتراپی و جراحی کاربرد دارد (۶).

Olive میزان بهبود کوریوکارسینوم بدنبال زایمان ترم را ۶۱٪ ذکر کرد, درحالیکه این میزان درکوریو کارسینوم بدنبال 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 با۸۷٪ (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 محل های غیر از واژن و ریه) دیده میشود. وی همچنین بیان کرد که در تمام موارد کوریو کارسینوم بدنبال زایمان ترم شیمی درمانی ترکیبی,جز در صورت وجود ریسک فاکتورهای دیگر اندیکاسیون ندارد (۷) .

Lurain نیز بیان نمود که میزان بهبود بیماران مبتلا به فرم متاستاتیک کوریوکارسینوم پس از حاملگی ترم حدود ۵۰٪ در مقایسه با ۷۵٪ در کوریوکارسینوم بدنبال فرم های دیگر حاملگی میباشد. او ۶ فاکتور پروگنوستیک که وجودشان پیش آگهی GTN را بدتر خواهد کرد, مورد بررسی قرار داد, این عوامل عبارتست از : ۱- تشخیص پاتولوژیک کوریوکارسینوم , ۲- فاصله زمانی بیش از ۴ ماه بین ختم حاملگی تا شروع درمان ۳-تیتراژ BHCG بیش از 10000 mIu/ml قبل از درمان ۴- متاستاز نواحی غیر از واژن وریه 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 بدنبال حاملگی ترم رخ می دهد. اکثر موارد بیماران با خونریزی واژینال و آمنوره مراجعه می کنند. تفاوت کوریوکارسینوم بعد از زایمان و PSTT در سطح HCG خون می باشد چراکه در PSTT سطح آن پایین تر ولی در کوریوکارسینوم 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 کوریوکارسینوم متاستاتیک پس از حاملگی ترم کمتر از این میزان در کوریوکارسینوم پس از فرمهای دیگر حاملگی است. در گزارشات موجود نیز این به اثبات رسیده است (۸).

چندین رژیم ترکیبی در درمان کوریوکارسینوما گزارش شده که عبارتست از MAC (متوتروکسات- اکتینومایسین D- سیکلو فسفومید) , رژیم CHAMOCA و EMA-CO. میزان معالجه با رژیم MAC در مواردیکه بعنوان درمان اولیه بکار رود, ۵۱٪ می‌باشد ولی اگر بعنوان درمان ثانویه بکار رود فقط ۳۰٪ پاسخگوئی دیده می‌شود. 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 کلینیکی به رژیم EMA-CO، 86%

Archive of SID
www.SID.ir

بود در حالیکه اگر بعنوان درمان ثانویه بکار رود ، میزان بهبود ۶۴٪ می باشد. اما در هر حال میزان پاسخ‌دهی بیشتر میزان ؟ کمتر نسبت به رژیم های CHAMOCA , MAC دارد. بیمار ما نیز تنها با رژیمEMA-CO درمان شد. در بررسی 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 نیز در موارد عود GTT موثرند (۱۶). از آنجا که شناسایی شده , حداقل ۱۰۰۰۰ سلول تومورال ضروری است تا یک 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 BHCG میکنند.

نکته قابل توجه اینکه, ممکن است عود حتی پس از چند سال از بهبود کامل رخ دهد. میزان کل عود با رژیم EMA-CO، حدود ۱۱٪ طبق گزارش (Newland 17) و ۱۹٪ توسط Bolis ذکر شده است (۱۴). بخوبی شناسایی شده است که پاسخ به رژیم کموتراپی ثانویه, ضعیف است. لذا توصیه می شود رژیم درمان اولیه با دقت انتخاب شود (۱۳). ما معتقدیم که رژیم EMA-CO بایستی بعنوان قدم اول در اکثر بیماران مبتلا به GTN پرخطر انتخاب شود چون که میزان پاسخدهی خوب و تحمل مناسبی خواهند داشت.

of SID

تابلو شماره ۱:گزارش موارد کوریوکارسینوم بعد از زایمان ترم

نویسندگان	فاصله زمانی بین ختم حاملگی تا شروع درمان	علائم و نشانه ها	محل متاستاز	درمان: جراحی,شیمی درمانی
Farely[2005] (10)	٦ ماه	خونریزی غیر طبیعی سطح بالای BHCG	متاستازهای متعدد ریه	متوتروکسات خوراکی
Flam[1996] (11)	۱۱ هفته	خونریزیهای واژینال مقاوم به درمان با جفت ءبیعی حین زایمان	?	?
Hiramatsu[2005] (12)	۳ هفته	سردرد و خلط خونی	متاستاز های متعدد مغز و ریه	رژیم EMA/CO
گزارش اخیر[2006]	۲ هفته	خونریزی واژینال مقاوم به درمان, افزایش سطح BHCG	متاستازهای متعدد ریه	رژیم EMA/CO

www.SID.ir

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, actinomaycin 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, Mothotrexate, 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, Alfthan 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.*

Archive of SID

www.SID.ir