

## سرطان دهانه رحم با متاستاز به قلب

### گزارش مورد

دکتر نادره بهتاش (دانشیار)، دکتر فرشته فکور (فلوشیپ)

بخش آنکولوژی زنان، بیمارستان ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

متاستاز قلبی ناشی از سرطان دهانه رحم بسیار نادر بوده و غالباً بعد از مرگ تشخیص داده می‌شود. این عارضه پیش آگهی بسیار بد داشته و بیماری به سرعت بعد از تشخیص پیشروی کرده و منجر به مرگ می‌شود. گزارشات محدودی از تشخیص قبل از مرگ وجود دارد. در بخش آنکولوژی زنان بیمارستان ولیعصر در بیش از پانصد مورد سرطان دهانه رحم در ده سال گذشته تنها یک مورد متاستاز قلبی مشاهده شده، که تشخیص گرفتاری قلب قبل از مرگ بیمار داده شده است.

خانم پنجاه و نه ساله، سی و شش ماه بعد از درمان سرطان دهانه رحم در مرحله IB<sub>2</sub> با سرفه و تنگی نفس مقاوم به درمان و با تشخیص اکوکاردیوگرافیک متاستاز قلبی، سریعاً دچار DIC شده و قبل از انجام هرگونه اقدام درمانی به کما رفته و فوت نمود. این یافته در بیمار ما مشابه موارد گزارش شده قبلی است. تابلوی DIC و تشخیص قبل از مرگ متاستاز قلبی در سرطان دهانه رحم فقط در چند مورد (کمتر از ۵) در دنیا گزارش شده است.

**کلمات کلیدی:** سرطان دهانه رحم، متاستاز قلبی، DIC

### مقدمه

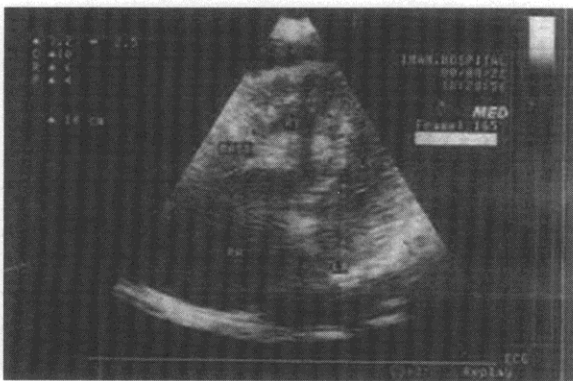
خارج لگنی در سرطان دهانه رحم در ریه، استخوان، غدد لنفاوی گردنی و فوق ترقوه ای می‌باشد (۷). بروز متاستاز قلبی در سرطان‌های دهانه رحم نادر بوده و در حدود ۱/۸ تا ۳٪ گزارش شده است (۱).

تشخیص قبل از مرگ بسیار مشکل بوده و نیازمند شک قوی به وجود بیماری است. گزارشات مختلف موبد این است که متاستاز قلبی در سرطان سرویکس پیش آگهی بسیار بد داشته و به سرعت پیشرفت کرده و منجر به مرگ می‌شود (۸). بیمارانی که در این موارد معرفی می‌شود خانمهایی هستند

سرطان دهانه رحم سومین سرطان شایع زنان در جهان است (۱). بر خلاف کشورهای صنعتی سرطان سرویکس از علل مهم مرگ در اثر سرطان در زنان کشورهای فقیر می‌باشد (۱). شیوع متاستاز قلبی در اتوپسی‌های بیماران سرطانی حدود ۱۵ تا ۲۰٪ است (۴-۲). کارسینومای ریه، پستان، ملانوم بدخیم، لنفوم و لوسمی شایع‌ترین تومورهای همراه با متاستاز قلبی می‌باشند (۵-۶). شایع‌ترین محل‌های متاستاز

انجام آزمایشات کامل و کشت ادرار و تجویز آنتی بیوتیک این شکایت بهبودی یافت.

بیمار در مرداد ماه ۱۳۸۰ به دنبال سرفه‌های پی‌پی و مقاوم به درمان‌های ساده در بیمارستانی بستری شده، عکس ساده ریه و برونکوسکوپی یافته غیر طبیعی را نشان نداد. شکایات تنفسی با درمان‌های تریقی و خوراکی آسم بهبودی نسبی پیدا کرد. حدود چهار ماه بعد شکایات تنفسی به خصوص تنگی نفس تشدید شده و همراه با ضعف و ادم اندام‌های تحتانی منجر به بستری شدن مجدد در بیمارستان گردید. اینبار سی‌تی اسکن شکم و لگن وجود مایع آزاد را در لگن نشان می‌داد. در اکوکاردیوگرافی تصویر توده‌های متعدد در بطن راست مشاهده شد که موید متاستاز میوکارد بود.



شکل ۱- اکوکاردیوگرافی بیمار ۵۹ ساله با متاستاز قلبی

حال عمومی بیمار به سرعت وخیم گردیده و طی چند روز با بروز DIC و خونریزی مغزی بیمار به کما رفته و بالاخره یک هفته پس از تشخیص متاستاز قلبی فوت نمود.

## بحث

اولین بار در سال ۱۷۰۰ میلادی توسط Bonet متاستاز قلبی به دنبال سرطان مطرح شد. اما اولین گزارش تشخیص قبل از مرگ متاستاز قلبی در سال ۱۹۲۴ میلادی ارائه گردید (۹). بیماری بدخیم قلب در ۹۶٪ موارد متاستاتیک است و به ندرت قلب به صورت اولیه دچار تومور می‌گردد (۴، ۶).

بائسه که با متاستاز به بطن راست سریعاً بعد از تشخیص در تابلوی DIC فوت می‌کنند.

## گزارش مورد

مورد بیماری، خانم ۵۹ ساله ای هستند که با سابقه هشت بار حامله گی و هفت زایمان ترم در تاریخ بهمن ماه ۱۳۷۷ به بخش آنکولوژی زنان بیمارستان ولیعصر ارجاع شدند. ایشان در دو سال گذشته خون ریزی واژینال بعد از بانسگی داشتند. در معاینه لگنی خونریزی مشکوک بوده و توده بزرگ گل کلمی به قطر حدود ۴ تا ۵ سانت در دهانه رحم لمس و مشاهده می‌شد. این توده از واژن جدا بوده و در محل سرویکس قرار داشت. ترشحات فراوان و بافت‌های نکروز در سطح آن دیده می‌شد. دیواره واژن درگیری نداشت البته فرمیکس‌های واژن بسته شده بود. بیوپسی کارسینومای اسکواموسل را تایید کرد. در معاینه دو دستی لگن و معاینه رکتو واژینال پارامترها آزاد بوده لذا مرحله بندی کلینیکی به نظر حداکثر تا IIa بود. آزمایشات سرمی و سی تی اسکن شکم و لگن و ریه همگی طبیعی بودند با توجه به بزرگی توده ابتدا شیمی درمانی نئوادجوانت با سیس پلاتین و وین کریستین برای سه دوره به فاصله ده روز انجام گرفت (پنجاه میلی گرم و یک میلی گرم به ترتیب) دو هفته بعد از اتمام شیمی درمانی دور سوم بیمار تحت عمل جراحی رادیکال هیسترکتومی کلاس Rutledge III قرار گرفت لنفادنکتومی کامل لگنی و پارا آئورتیک و واژنگتومی فوقانی نیز انجام شد. گزارش نهایی پاتولوژی همچنان اسکواموسل کارسینومای سرویکس همراه با درگیری یک غده لنفاوی ایلپاک و سگمان تحتانی رحم را نشان داد. لبه‌های نمونه واژن و پارامترهای حاشیه‌های کلیه بافت‌های ارسالی عاری از درگیری تومورال بود.

در معاینات و آزمایشهای پیگیری بعد از درمان به مدت بیست و چهار ماه همگی طبیعی بودند. همچنین سی تی اسکن ریه و لگن نورمال گزارش شدند در ویزتهای اولیه بعد از عمل بیمار شکایت از مشکلات در دفع ادرار داشت، با

اولین گزارش قبل از مرگ متاستاز قلبی به دنبال سرطان دهانه رحم توسط Charles در سال ۱۹۷۷ میلادی بیان شد (۲۴). بروز متاستاز قلبی از سرطان دهانه رحم بین ۱/۲ تا ۷/۱ گزارش شده است (۶، ۱۰). تشخیص قبل از مرگ متاستاز به قلب از سرطان دهانه رحم نادر است و تنها چند مورد از آن گزارش شده است. در تعدادی از گزارشات متاستاز به قلب از سرطان دهانه رحم تومور تنها در بطن راست وجود دارد و دیگر مناطق (شامل ریه) درگیری تومورال ندارند. همانطوریکه در بیمار ما گزارش شده است.

در بررسی از مقالات چاپ شده به زبان انگلیسی ما ۲۱ مورد از بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم را که متاستاز به قلب آنان قبل از مرگ تشخیص داده شده بود پیدا کردیم. متوسط سن بیمار ۴۵ سال بین (۶۴-۲۸) سال بود. مرحله بیمار در ۶ مورد Ib در ۳ مورد IIa، در ۶ مورد IIb و در ۵ مورد III و در ۲ مورد IV بود. مرحله بیماری در تشخیص اولیه بیمار نمیتواند پیش گویی کننده متاستاز به قلب باشد. شایع ترین شکایت بیماران تنگی نفس (۷۸٪) بود.

پیش آگهی بیمار بسیار بد و متوسط زمان از تشخیص تا مرگ ۵/۵ ماه بوده است. در پایان ما یک بیمار ۵۹ ساله یائسه مبتلا به SCC دهانه رحم در مرحله IIa بیماری را گزارش کردیم. که پس از نئوادجوانت کموتراپی تحت هیستروکتومی رادیکال کلاس III قرار گرفت، که به مدت ۴ ماه (حدود ۳۰ ماه از تشخیص اولیه) از سرفه و تنگی نفس شکایت داشت او یک هفته پس از تشخیص اکوکاردیوگرافی بدون متاستاز به جای دیگر با متاستاز به قلب فوت کرد.

در حدود ۹۶٪ بدخیمی های قلب متاستاتیک بوده (۴-۶) و تومورهای اولیه قلب بسیار نادر می باشند. طی سالهای ۱۸۰۰ تا ۱۹۵۳ گزارشات متعددی از درگیری های متاستاتیک قلب و تشخیص بعد از مرگ آن به چاپ رسیده است (۳-۱۰). شیوع متاستازهای قلبی سرطانها از یک درصد در سال ۱۸۹۱ به ۱۲٪ در سال ۱۹۵۳ افزایش یافته است و از آن زمان تاکنون به میزان ۱۰ تا ۱۵٪ ثابت باقی مانده است (۱۲-۱۳). بنظر می رسد روشهای مدرن تشخیصی عامل این افزایش شیوع باشند از طرف دیگر بیماران مبتلا به بدخیمی ها به واسطه درمان های مناسب و جدید، طول عمر بیشتری یافته و با

از سال ۱۸۰۰ تا ۱۹۵۳ یک افزایش پیش رونده در بروز تشخیص پس از مرگ متاستاز به قلب گزارش شده است (۳، ۱۰). این بروز از ۱٪ در سال ۱۸۹۱ به ۱۲٪ در سال ۱۹۵۳ افزایش یافته و بین ۱۵-۱۰٪ تا به حال ثابت باقی مانده است. (۱۲، ۱۳) این افزایش در میزان بروز به نظر به علت بهبود تکنیکهای تشخیصی در مدت زمان بوده است. از طرفی بیماران به علت انجام درمان سرطان اولیه محل های ناشایع تر دچار عود می گردند. تعدادی از فرضیه ها راههای درگیری قلب را به دنبال بدخیمی ها توجیه کردند. که یکی از آنها فرستادن آمبولی تومور به سمت راست قلب بوده است. دیگر مکانیسم ها شامل درگیری مستقیم و گسترش مستقیم از لنف نودها به لنف نودهای مدیاستن و یا جریان برگشتی (معکوس) لنفاتیک بوده است (۱۱، ۱۲).

به طور عام متاستاز قلبی یک واقعه نادر است که Prichard به چهار دلیل این بروز پایین را توجیه کرده است:

- ۱- قدرت عمل زیاد عضله میو کارد، ۲- خصوصیت متابولیک عضله مخطط قلب ۳- جریان سریع خون در قلب
- ۴- جریان نرمال لنف که به صورت جریان دور شونده از قلب است (۱۶).

نکته مهم، نداشتن شکایت زودرس در بیماران با متاستاز به قلب است. همانطور که در بیمار ما دیده شد. که او علائم ریوی و سرفه های پی در پی را برای چهار ماه داشت. با پیشرفت بیماری متاستاتیک، بیماران دچار مشکلاتی نظیر تنگی نفس، افیوژن پری کارد، پری کاردایتیس، تمپوناد قلبی، آریتمی و مرگ ناگهانی می شوند (۱۱، ۱۶، ۱۷). تشخیص با یک ظن بالا همراه است.

علائم در رادیوگرافی قفسه سینه شامل: افیوژن پلورال، کاردیومگالی می باشد که عکس قفسه سینه ممکن است در بیماران با متاستاز قلبی نرمال باشد همانطور که در بیمار گزارش شده ما اینچنین بود. دیگر روش های پاراکلینیک برای تشخیص شامل تغییرات الکتروکاردیوگرافی، اکوکاردیوگرافی، کاترئیزاسیون قلبی، سی تی اسکن، MRI و بیوپسی ترانس ونوس می باشد (۵، ۹، ۱۸، ۱۹).

یک گزارش از ۱۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان های دستگاه تناسلی تنها ۶ مورد متاستاز قلبی گزارش شده بود (۲۰).

سایر روشهای کمک کننده در تشخیص عبارتند از: تغییرات اکوکاردیوگرافیک، الکتروکاردیوگرافیک، کاتتریزاسیون قلب، سی تی اسکن و MRI قلب و بیوپسی از طریق ورید (۵-۹-۱۸-۱۹).

در گزارشی از ۱۱۰۰ مورد از دستگاه تناسلی زنان فقط شش مورد متاستاز قلبی وجود داشت (۲۰).

اولین گزارش در مورد تشخیص قبل از مرگ متاستاز قلبی توسط چارلز در سال ۱۹۷۷ منتشر شد (۲۴). به نظر می‌رسد در حال حاضر میزان بروز متاستاز قلبی به دنبال سرطان دهانه رحم در حدود ۱/۲ تا ۷٪ باشد (۶-۱۰).

در گزارش Badib در اتوکسی دوپست و هفتاد و هشت مورد سرطان سرویکس متاستاز قلبی بسیار اندک بوده و فقط چند مورد گزارش شده است (شکل ۱) (۲۲).

قابل توجه اینکه در اکثر موارد متاستاز قلبی تومور فقط در بطن راست وجود داشته و سایر نواحی قلب و ریه‌ها پاک بوده‌اند این مسئله در مورد بیمار ما نیز صادق است.

در بررسی مقالات انگلیسی زبان در مدلاین، در مجموع بیست و یک مورد متاستاز قلبی سرطان سرویکس با تشخیص قبل از مرگ گزارش شده اند.

متوسط سن این بیماران ۴۵ سال (۲۸-۶۴)، مرحله بندی کلینیکی آنها در شش مورد IB، در سه مورد IIA، شش مورد IIB و پنج مورد در مرحله III و دو مورد در مرحله IV بودند.

به نظر می‌رسد مرحله بندی و وسعت بیماری با بروز متاستاز قلبی رابطه ای ندارد. شایع ترین شکایات تنگی نفس و تاکی پنه بود (۷۸٪). پیش آگهی این بیماران همگی بسیار بد بوده و متوسط بقایای عمر آنان بعد از تشخیص حدود ۵/۵ ماه می‌باشد.

درمان متاستازهای شایع، متاستاز در محل‌های نادر امکان بروز پیدا می‌کنند.

فرضیه‌های متعددی در بروز متاستاز قلبی سرطان دهانه رحم بیان شده است که بعضی عبارتند از تخلیه آمبولی تومورال در قلب راست و تهاجم مستقیم از طریق لنفاتیک‌های قلب و مدیاستن (۱۱-۱۲). با هر یک از روشهای فوق به هر حال متاستاز قلبی در سرطان دهانه رحم پدیده ای نادر است. Pritchard علت نادر بودن این رویداد را عملکرد بالای عضله قلب و خصوصیات ویژه متابولیک آن، جریان سریع خون در قلب و عبور جریان لنفاتیک از قلب ذکر می‌کند (۱۳). بروز متاستاز قلبی در سرطان‌های انسانی در دو گزارش بزرگ حدود ده تا یازده درصد بوده است. (۱۰-۱۴)

پستان، ریه، لنفوم، لوسمی و ملانوم‌های بدخیم محل‌های اصلی اولیه تومور متاستاتیک قلب می‌باشند (۵-۶).

شایع ترین محل گرفتاری قلب در سرطان‌ها معمولاً پریکارد است. درگیری آندوکارد بسیار نادر می‌باشد (۱۵). قلب راست بیشتر از قلب چپ درگیر شده و این خود می‌تواند به علت انتشار مستقیم میکرو آمبولی‌ها، لنفاتیک‌ها و بازگشت وریدی در قلب راست باشد (۱۶).

متاستاز کارسینومای متاستاتیک قلب در ابتدا علائمی نداشته و این مسئله نیز در مورد بیمار ما نیز صادق بود هر چند که پیشرفت بیماری علائم تنفسی ایجاد می‌کند که به سرعت شدت می‌یابد. سایر علائم عبارتند از: افوزیون پریکارد، پریکاردیت، تامپوناد قلبی، آریتمی و مرگ ناگهانی (۱۱-۱۶-۱۷). تنها حدس قوی به وجود متاستاز قلبی می‌تواند موجب تشخیص آن گردد. در عکس ریه نیز ممکن است افوزیون پلور، کاردیومگالی دیده شود در متاستازهای آندومیوکاردیال ممکن است کاردیومگالی وجود نداشته باشد همچنان که در بیمار ما وجود نداشت.

## منابع

1. DiSala PJ. Creasman WT, Clinical Gynecologic Oncology Sixth edition mosby Inc 2002.
2. MacGee W: Metastatic and invasive tumors involving the heart in a geriatric population: A necropsy study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 419: 183-189, 1991.
3. Abraham J M: Neoplasms metastatic to the heart: Review of 3314 consecutive autopsies. *Am J Cardiovasc Pathol* 3: 195-8, 1990.
4. Lam Ky. Dickens P.Chan ACL; Tumor of the heart: A 20 year experience with a review of 12.485 consecutive autopsies, *Arch Pathol Lab Med* 117: 1027-31,1993.
5. Shulman LN, Braunwald E, Rosenthal DS: Cardiac manifestations of neoplastic disease. In: Braunwald E, editor. *Heart disease: A text book of cardiovascular medicine*, 5th edn. Hematological disorders and heart disease. Philadelphia: saunders: 1794- 1799 , 1997.
6. Nelson BE, Rose PG: Malignant pericardial effusion from squamous cell carcinoma of the cervix. *J Surg Oncol* 1993 52: 203-6, 1993.
7. Brenner D: Carcinoma of the cervix: A review . *Am J Med Sei* 289: 31-48, 1982.
- Jamshed A, Khafaga Y, EL-Husseiny G, et al: Pericardial metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 61: 451-53, 1996.
8. Hanfling SM: Metastasis cancer to the heart review of the literature and report of 127cases. *Circulation* 23: 174-183, 1960.
9. Klatt EC, Heitz DR: cardiac Metastasis. *Cancer* 65: 1456-1459, 1990.
10. Kountz DS: Isolated cardiac metastasis from cervical carcinoma: presentation as acute anteroseptal myocardial infarction .*S Med J* 86: 228-230, 1993.
11. Murphy P, Alexander P, Kir kham N, Fleming J, Taylor I: Pattern of spread of blood born tumor. *Br J Surg* 73: 829-34, 1986.
12. Prichard RW. Tumor of the heart: Review of the subject and report of one hundred and fifty cases *Arch Pathol*, 51: 98-128, 1951.
13. Senzaki H, Uemura Y, Yamamoto D et al, Right intra ventricular metastasis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: An autopsy case and literature review, *Pathology International* 49: 447-52, 1999.
14. Burke A, Virmari R. Tumors of the heart and blood vessels. *Atlas of tumor pathology*, fascicle 16, series 3. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1996.
15. Yanuck MD, Kaufman RH, Woods KV, Adler Storthz K: Cervical carcinoma metastatic to the skull, heart, and lungs: analysis for human papilomavirus DNA, *Gynecol Oncol* 42: 94-97, 1991.
16. Okamoto H, Shinkai T, Yamakido M, Saijo N: Cardiac tamponade caused by primary lung cancer and the management of pericardial effusion. *Cancer* 71: 93-98, 1993.
17. Lee R, Fisher MR: MR imaging of cardiac Metastasis from malignant fibrous histiocytoma. *J Computer Assisted Tomogr* 13: 126-8, 1989.
18. Cacciapuot F, Arpino GD, D' Avino M: Reliability of echocardiography in the detection of metastatic malignant pericardial masses. *Int J Cardiol* 18: 109-112, 1988.
19. Greenwald EF: Cardiac metastasis associated with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 10: 75-83, 1980.
20. Charles EH, Condori J, Sall S: Metastasis to the pericardium from squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 129: 349-351, 1977.
21. Badib AO, Kurohara SS, et al. Metastasis to organs in carcinoma of the uterine cervix: Influence of treatment on incidence and distribution. *Cancer* 21 : 434-439, 1968.
22. Richter N, Yon JL: Squamous cell carcinoma of the cervix metastatic to the heart. *Gynecol Oncol* 7: 394-400, 1979.
23. Krivokapich J, Warren SE, Child JS, et al: M – Mode and cross –sectional echocardiographic

- diagnosis or right ventricular cavity masses. *J Clin Ultrasound* 9 :5 – 10 , 1981.
24. Itoh KI , Mastsubara T , Yanagisawa K , et al : Right ventricular metastasis of cervical squamous cell carcinoma , *Am Heart J* 108 : 1369 –1370, 1984.
25. Hands ME, Lloyd Bl, Hopkins BE: Carcinoma of uterine cervix with myocardial metastasis associated with chest pain and asystolic arrest. *Int J Cardiol* 11:132- 135 , 1986.
26. Rieke JW, Kapp DS: Successful management of malignant pericardial effusion in metastatic squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 31:338-351, 1988.
27. Malriva VK, Casselberry JM, Perekh N, et al: Pericardial metastasis in squamous cell cancer of the cervix. *J Reprod Med* 35:49-52, 1990.
- 28 Hsuj J, Chang TC, Hsueh S, et al: Cardiac tamponade resulting from recurrent small-cell carcinoma of the uterine cervix temporarily responding to CE/CAV chemotherapy. *J Formosan Med Assoc C.* 91:828 –830, 1992.
29. Ando KO , Kashilara KI , Haraola M, et al : Carcinoma of the uterine cervix with myocardial metastasis *Gynecol Oncol* 65: 169 –172,1997.
30. Lemus J F, Abdulhay G, et al: Cardiac metastast from carcinoma of the cervix: report of two cases. *Gynecol Oncol* 69: 264 –268 , 1998.
31. Chiou JS, Wang PH, Yuan CC, et al. Intracavitary cardiac tumor secondary to carcinoma of the cervix a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 62:828-831, 1999.
32. Harvey RL, Mychaskiw G, Sachdev V, et al. Isolated cardiac metastasis of cervical carcinoma presenting as disseminated intravascular coagulopathy .A case report. *J Reprod Med .* 45 : 603 –606 , 2000.
33. Iwaki T, Kanaya H, Namura M, et al: Right ventricular metastasis from a primary cervical carcinoma. *Jpn Circ J.* 65 : 761-763 , 2001.
34. yasuda N , Ishiki R, Agetsuma H : Single large metastatic tumor growing progressively and occupying right ventricular cavity *Heart* 87: 328,2002.