

## بررسی ویژگیهای اپیدمیولوژیک بیماران مبتلا به تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی در بیمارستانهای منتخب آموزشی تهران در طی سالهای ۸۱-۱۳۷۱

دکتر ساناز فاموری<sup>۱</sup>، دکتر فریبا یارندی<sup>۲</sup>، ویدا فلاحیان<sup>۳</sup>، \*دکتر معصومه فلاحیان<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی (GTT: Gestational Trophoblastic Tumors) از محدود سرطانه‌های انسان است که علی‌رغم متاستازهای منتشر قابل درمان است. اگرچه GTT مقاوم معمولاً به دنبال حاملگی مولار به وجود می‌آید، به دنبال حاملگی ترم، سقط و حاملگی نابجا (EP: Ectopic Pregnancy) نیز دیده می‌شود. هدف از مطالعه فوق، بررسی ویژگیهای اپیدمیولوژیک در مبتلایان به تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی است.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه توصیفی براساس داده‌های موجود، پرونده ۸۵ بیمار مبتلا به GTT بستری در بیمارستانهای امام حسین (ع)، آیت الله طالقانی و میرزا کوچک خان در طی سالهای ۸۱-۱۳۷۱ بررسی شد. متغیرهای مورد بررسی عبارتند از: سن، تعداد حاملگی، نوع حاملگی قبل از بروز GTT، میانگین  $\beta$ HCG سرم در بدو مراجعه، وجود متاستاز و مرحله بیماری. **یافته‌ها:** میانگین سنی  $30/8 \pm 10/4$  سال،  $80\%$  مولتی پارو  $80\%$  موارد GTT به دنبال حاملگی مولار بوده اند.  $64/3\%$  در مرحله اول بیماری (محدوده رحم) و  $35/7\%$  متاستاز به نقاط دیگر مانند ریه ( $33/4\%$ )، مغز ( $8/2\%$ )، کبد ( $8/2\%$ )، کلیه ( $2/4\%$ ) و نقاط دیگر بدن داشته‌اند. در بیش از نیمی از موارد، میانگین  $\beta$ HCG مبتلایان به GTT در این بررسی کمتر از  $5000$  mIU/ml در بدو مراجعه بوده است.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های فوق نشان می‌دهد که GTT این بیماران در  $80\%$  موارد متعاقب حاملگی مولار بوده است که با پیگیری حاملگی مولار پیشرفت این بیماری قابل اجتناب بوده است و نیز میانگین تیتراژ  $\beta$ HCG این بیماران کمتر از حد قابل انتظار بوده است. **کلمات کلیدی:** اپیدمیولوژی، تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی، حاملگی

### مقدمه

کوریوکارسینما تبدیل شود و متاستاز دهد (۱). در کوریوکارسینما، سیتوتروفوبلاست‌ها با رشدی نفوذی عروق را تخریب می‌کنند و در نتیجه توده‌ای با رشد سریع که به عروق خونی و عضله رحم دست اندازی می‌کند تشکیل می‌دهند و منجر به خونریزی و نکروز می‌شوند. تومور به رنگ قرمز تیره تا بنفش و ناصاف و شکننده است. آناپلازی سلولی به درجات بالایی وجود دارد ولی به عنوان معیاری جهت بررسی بدخیمی تروفوبلاستی

تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی (GTT: Gestational Trophoblastic Tumors) از جمله سرطان‌های زنان هستند که علیرغم وجود متاستازهای منتشر قابل درمان می‌باشند. GTT ممکن است به دنبال حاملگی مولار ( $50\%$ )، حاملگی ترم ( $25\%$ )، سقط ( $25\%$ ) و حتی حاملگی نابجا دیده شود. بعد از تخلیه حاملگی مولار، در  $15\%$  موارد ممکن است مول پایدار در رحم باقی بماند و در  $4\%$  موارد به

۱- دکترای حرفه‌ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

۲- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای زنان و زایمان، مرکز آموزشی میرزا کوچک خان

۳- مربی، انستیتو پاستور ایران

۴- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دانشگاه پزشکی، گروه بیماریهای زنان و زایمان، مرکز آموزشی - درمانی طالقانی (\* نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۰۶۹۳۸ فاکس: ۰۲۱-۸۸۸۴۴۳۰۴ آدرس الکترونیک: m\_fallahian@yahoo.com

مولتی پار بوده‌اند.

GTT در ۶۸ مورد (۸۰٪) به دنبال حاملگی مولار، ۸ مورد (۹/۵٪) بعد از سقط، ۶ مورد (۷/۱۴٪) به دنبال حاملگی ترم و زایمان و در سه مورد (۳/۶٪) به دنبال حاملگی خارج رحمی ایجاد شده است. شکایت اصلی بیماران هنگام مراجعه در ۷۶ مورد از ۸۵ نفر (۸۹/۵٪)، خونریزی واژینال، یک مورد به علت سردرد و فشار خون بالا و همی پلژی سمت راست، ۴ مورد با علائم سردرد، خواب آلودگی، تهوع و استفراغ مراجعه نمودند. چهار مورد به علت بالا بودن پایدار تیتراژ  $\beta$ HCG بعد از تخلیه حاملگی مولار بررسی شدند که تشخیص کوریوکارسینوما مطرح شد. از این تعداد GTT، دو مورد پرفوراسیون رحمی در اثر نفوذ کوریوکارسینوما و دو مورد علائم دیسترس تنفسی همراه با سایر علائم داشتند. در ۵۴ نفر از ۸۵ مورد، میانگین سطح  $\beta$ HCG برابر با  $5000 \text{ mIU/ml}$  یا کمتر بوده است. و در ۵ مورد از ۷ مورد متاستاز مغزی کمتر از  $1000 \text{ mIU/ml}$  بوده است.

۵۵ نفر (۶۴/۳٪) از ۸۵ مورد GTT محدود به رحم (مرحله اول)، ۲ نفر (۲/۴٪) مرحله دوم (متاستاز لگنی یا واژن)، ۱۴ نفر (۱۶/۷٪) مرحله سوم (متاستاز ریوی به تنهایی) و ۱۴ نفر در مرحله چهارم (متاستاز دور دست مانند کبد و مغز) بوده‌اند که از این تعداد ۷ مورد (۸/۲٪) متاستاز مغزی، ۷ مورد (۸/۲٪) متاستاز کبدی، ۲ مورد (۲/۴٪) متاستاز به کلیه راست بوده است. جدول ۱ مراحل مختلف (GTT) و میانگین سنی آنان را نشان می‌دهد.

جدول ۱- مراحل مختلف (GTT) و میانگین سنی مبتلایان

مرحله	تعداد (درصد)	انحراف معیار $\pm$ میانگین سنی (سال)
مرحله ۱ محدود به رحم	۵۵ (۶۴/۳٪)	$30.2 \pm 10$
مرحله ۲ گرفتاری واژن یا لگن	۲ (۲/۳۸٪)	$37.5 \pm 3.5$
مرحله ۳ گرفتاری ریه	۱۴ (۱۶/۷٪)	$28.5 \pm 8.5$
مرحله ۴ گرفتاری مغز، کبد، ریه	۱۴ (۱۶/۷٪)	$35 \pm 12$

نسبت به سایر تومورها از ارزش کمتری برخوردار است. متاستاز غالباً زودرس می‌باشند و به علت تمایل تروفوبلاست‌ها برای عروق خونی عموماً منشأ خونی دارند. شایعترین محل درگیری ریه است. از آنجائیکه تومورهای تروفوبلاستیک، به شبکه شکننده‌ای از عروق خون رسانی تبدیل می‌شوند، خونریزی دهنده هستند و بیماران ممکن است با علائم و نشانه‌های خونریزی در ضایعه متاستاتیک مراجعه کنند. یکی از مشخصات این سرطان، افزایش سطح تومورماکر  $\beta$ HCG به عنوان راه تشخیصی سریع و آسان آن است و دیگری پاسخ این سرطان به شیمی درمانی علیرغم منتشر بودن آن است که آن را در زمره معدود سرطان‌های قابل علاج قرار داده است (۲).

به منظور بررسی مشخصات افراد مبتلا به این تومور این مطالعه انجام شده است. در بررسی متون فارسی تاکنون مطالعه‌ای در این مورد انجام نشده است.

## مواد و روشها

در یک مطالعه توصیفی، موارد مبتلا به تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی مراجعه کننده به بیمارستان‌های آموزشی تهران (امام حسین (ع)، آیت الله طالقانی و میرزا کوچک خان) طی سالهای ۸۱-۱۳۷۱ مورد بررسی قرار گرفتند. برای دستیابی به اطلاعات لازم، پرونده بیمارستانی افراد مورد بررسی قرار گرفت. تعداد ۱۳۵ پرونده مطالعه شد ولی در ۸۵ مورد، متغیرهای مورد نظر ثبت شده بود.

فاکتورهای سن، رتبه زایمانی، نوع حاملگی قبل از بروز GTT، شکایت بیمار هنگام مراجعه، میانگین تیتراژ  $\beta$ HCG بیماران در بدو ورود، وجود متاستاز و مراحل بیماری بررسی شدند.

## یافته‌ها

میانگین سنی مبتلایان به GTT،  $30.8 \pm 10.4$  سال می‌باشد. کمترین سن ۱۶ سال و بیشترین سن ابتلا و بروز علائم ۶۰ سالگی بوده است. شایعترین سن ابتلا در گروه سنی ۲۸-۲۷ سال (۱۲/۹٪) بوده است. میانگین سنی مبتلایان به کوریوکارسینوما مغزی  $39.1 \pm 13.14$  و میانگین سنی مبتلایان به متاستاز کبدی  $32.5 \pm 11$  سال بوده است. از نظر رتبه زایمانی ۱۷ مورد (۲۹٪) حاملگی اول و بقیه

شایعترین علامت در مبتلایان به GTT در این مطالعه خونریزی واژینال است. در هر خانمی که به دنبال زایمان، سقط یا حاملگی دچار خونریزی نامرتب رحمی شد، احتمال بیماریهای تروفوبلاستیک وجود دارد و بررسی با یک تست آسان و ساده  $\beta$ HCG ما را به تشخیص آن رهنمون می‌سازد.

یکی از فاکتورهای خطر در مبتلایان به GTT بالاتر بودن میزان  $\beta$ HCG سرم از  $40000 \text{ MIU/ML}$  و یا  $100000 \text{ MIU/ML}$  ادراک می‌باشد (۱). که در مطالعه فوق بیش از نیمی از موارد مبتلایان به GTT سطح  $\beta$ HCG کمتر از  $50000 \text{ MIU/ML}$  داشتند و به خصوص در موارد متاستاز مغزی که معمولاً دیررس تر از متاستازهای ریوی و لگنی است سطح  $\beta$ HCG کمتر از  $10000 \text{ MIU/ML}$  بوده است. پائین تر بودن سطوح  $\beta$ HCG علی‌رغم گرفتاری منتشر و متعدد GTT می‌تواند دلیل بر نکروز تومور یا عدم تمایز تومور در مرحله اندازه‌گیری  $\beta$ HCG و یا حتی خطای آزمایشگاهی باشد. البته این فرضیه‌ها نیاز به بررسی بیشتر دارند (۶).

۶۰٪ بیماران در مرحله اول بیماری با گرفتاری رحم مطابق مندرجات پرونده، بهبودی کامل با شیمی درمانی تک دارویی پیدا کردند، ولی سه مورد مرگ در مراحل پیشرفته بیماری اتفاق افتاد که می‌توان نتیجه گرفت بهبودی کامل بیماران در گرو تشخیص به موقع بیماری است.

در مامایی مدرن، ابتلا به GTT حاکی از مشکل در پیگیری بیمارانی است که حاملگی مولار داشته‌اند یا به وجود خونریزی نامرتب رحمی بعد از زایمان یا سقط آنان توجه لازم مبذول نشده است. در شرایطی که این سرطان مهلک به وسیله یک تومور مارکر به سادگی قابل تشخیص است عدم توجه به آن می‌تواند گرفتاریهای مختلف جسمی، روحی و اقتصادی برای بیمار ایجاد کند. متأسفانه طبق نتایج این مطالعه در ۸۰٪ موارد GTT بعد از حاملگی مولار بوده است و می‌دانیم که حاملگی مولار تهدیددی بالقوه برای GTT بعدی است. اصولاً حاملگی مولار در ابتدای سه ماه دوم تشخیص داده می‌شود ولی امروزه که اغلب بیماران در سه ماه اول حاملگی سونوگرافی می‌شوند می‌توان با تشخیص یک حاملگی غیر طبیعی در سه ماه اول و کورتاژ حاملگی غیر طبیعی، حتی از پیدایش حاملگی مولار پیشگیری نمود (۳).

نکته دوم بالاتر بودن سطوح  $\beta$ HCG در موارد پیشرفته GTT در

مبتلایان به متاستازهای مغزی و کبدی گرفتاری ریه نیز داشتند. از هفت مورد متاستاز مغزی پنج نفر توده واضح مغزی و ۲ مورد میکرومتاستاز داشتند که با اندازه‌گیری  $\beta$ HCG در مایع مغزی-نخاعی و نسبت بالاتر از ۱/۶۰ به  $\beta$ HCG سرم، تشخیص متاستاز مغزی آنان تأیید شد (۴). روش‌های درمانی که برای درمان GTT استفاده شده است به قرار زیر است:

۳۷ مورد (۴۳/۵٪)، شیمی درمانی تک دارویی با متوترکسات یا اکتینومایسین D دریافت کردند. ۱۴ مورد شیمی درمانی چند دارویی (EMA-CO) یا (MAC) شامل اتوپوزاید، متوترکسات، اکتینومایسین، سیکلوفسفامید و انکووین و یا متوترکسات اکتینومایسین و سیکلوفسفامید دریافت نموده‌اند. در ۱۹ مورد هیستریکتومی همراه با شیمی درمانی چند دارویی انجام شد. دو مورد رادیوتراپی همراه شیمی صورت یافت. در یک مورد کرایوترمی انجام و بعد با تشخیص کوریوکارسینما، شیمی درمانی چند دارویی و رادیوتراپی دریافت نمود.

پیگیری بیماران در پرونده‌های بستری شده در ۶۰٪ موارد کامل است. بیمارانی که در مرحله اول قرار داشته‌اند  $\beta$ HCG منفی شده است که دلیل بر درمان قطعی آنان است ولی در مراحل بالاتر، سه مورد مرگ بیمار اتفاق افتاد که دو مورد کوریوکارسینمای مغزی و یک مورد متاستاز احشایی بوده است.

## بحث و نتیجه‌گیری

میانگین سنی مبتلایان به GTT در این مطالعه  $30/8 \pm 10/4$  سال می‌باشد که موید این نظریه است که بروز مول و GTT در سنین بالاتر دو برابر افراد در سنین پائین می‌باشد (۱). میانگین سنی مبتلایان به متاستاز مغزی  $39/1 \pm 11$  سال بوده است که زمان لازم برای پیشرفت بیماری را نشان می‌دهد، مبتلایان اکثراً مولتی پار هستند.

با افزایش تعداد حاملگی ابتلا به مول و GTT بالا می‌رود (۷). در این مطالعه ۸۰٪ موارد GTT متعاقب حاملگی مولار اتفاق افتاده است و با مطالعات دیگر که ۵۰٪ موارد GTT بعد از حاملگی مولار است همخوانی ندارد (۱). به این ترتیب مشخص می‌شود که در بیمارستانهای ما پیگیری حاملگی مولار به خوبی انجام نمی‌شود و مبتلایان گرفتار موارد پیشرفته یا مقاوم GTT می‌شوند که خود متحمل شیمی درمانی‌های چند دارویی و عوارض درمانی می‌گردند (۵).

بعدی علاج پذیر بودن این سرطان است حتی اگر به علت سهل انگاری در پیگیری بیماران، GTT منتشر شده باشد

### تشکر و قدردانی

با تشکر از دکتر علی فاموری که در جمع آوری اطلاعات و آنالیز داده‌ها در تهیه این مقاله همکاری داشتند.

بیماران ماست. طبق سیستم طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای GTT هر قدر سطوح  $\beta$ HCG بیماران مبتلا به GTT بالاتر باشد دلیل بر مخاطره‌آمیز بودن بیماری است (۸). ولی نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که حتی در مبتلایان به کوریوکارسینمای مغزی و منتشر بودن بیماری در اغلب موارد سطوح  $\beta$ HCG کمتر از ۱۰۰۰ mIU/mL بوده است که موضوع فوق قابل بررسی و مطالعه بیشتر است. موضوع

### References

- 1- Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic disease. In: Novak's Gynecology, 13<sup>th</sup> edition. Edited by Berek J.S. Lippincott. Williams & Philadelphia. 2002;1353-1361.
- 2- Berkowitz RS, Goldstein DP. The management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. In : Knapp RC et al. Gynecologic oncology, 2nd ed. New York: Mc Graw – Hill, 1993: 328-338.
- 3- Soto-Wright V, Bernstein MR, et al. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. Obstet Gyneol 1995;86:775-779.
- 4- Bakri Y, Al-Hawahim N, et al. Cerebral fluid/serum B-SubUnit human Gonadotropin ratio in patients with brain metastasis of gestational trophoblastic tumor. J Reprod Med 2000; 45:94-96.
- 5- Khoosk A. Clinical aspects aspects of gestational trophoblastic disease: a review based partly on 25-year experience of a statewide registry. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2003; 43:280-289.
- 6- Steigrad SJ. Epidemiology of gestational throphoblastic disease. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17:837-847.
- 7- Jonathans B, Neville F, Hack, practical Gynecology, 3rd edition, Lippincot William Wiking 2000 p(623, 636).
- 8- Baghshaw KD, Harland S. Immunodiagnosis in the central nervovs system cancer, 1979(112-118).

## Epidemiologic characteristics of patients with gestational trophoblastic tumors in selected teaching hospitals in Tehran, Iran:1992-2002

Famouri S; MD<sup>1</sup>, Yarandi F; MD<sup>2</sup>, Fallahian V; MS<sup>3</sup>, \*Fallahian M; MD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** The aim of this study is to explain the epidemiologic characteristic of the patients with Gestational Trophoblastic Tumors (GTT). GTT is among the rare human malignancies that can be cured even in the presence of widespread metastasis. Although persistent GTT usually occurred after molar pregnancy, it can occur after term pregnancy, abortion and ectopic pregnancy.

**Materials and Methods:** In a descriptive study based on existing data, we reviewed the records of 85 cases of GTT in Imam Hossein, Taleghani and Mirza Koochak Khan teaching hospitals in Tehran during 1992 to 2002 .The epidemiologic variables taken into consideration include: age, parity score, antecedent pregnancy, mean serum Beta Human Chorionic Gonadotropin (HCG) level before therapeutic interventions, clinical manifestations, probable metastasis and staging.

**Results:** mean age of the patients with GTT was 30.8 with standard deviation(SD) of 10.9 .80% of them were multipara and 80% developed GTT following molar pregnancy .64.3 % of cases were in stage 1 (limited to uterus) and the other 35.7% of cases had distance metastasis to lung(16.7%), brain(8.2%), liver(8.2%), kidney(2.4%) and other sites. surprisingly, levels of  $\beta$ HCG were less than 5000mIU/mL in more than half of the patients before therapeutic interventions.

**Conclusions:** In this study most cases of GTT occurred after molar pregnancy, while it could be prevented by following  $\beta$ HCG levels .More over, mean level of serum  $\beta$ HCG was too low even in the presence of metastasis which needs further investigations.

**Keywords:** Epidemiologic, Gestational Trophoblastic Tumors, Pregnancy

1. General Physician, Shaheed Beheshti University of Medical Science.

2. Associate professor, Tehran University of Medical Science, Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Mirza Koochak Khan hospital.

3. Instructor, Iran institute of Pasteure.

4. (\*corresponding author) Associate professor, Shaheed Beheshti University of Medical Science, Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Taleghani hospital. Tel: +9821-22406938, Fax: +9821-88844304, E-mail: m\_falahian@yahoo.com