

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۲۴۹۶





دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

(دانشکده پزشکی)

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری

موضوع :

کوریوکارسینومی حاملگی و گزارش دو مورد آن در بیمارستان

آیت الله خالقی

راهنما :

سرکار خانم دکتر خندان زارع

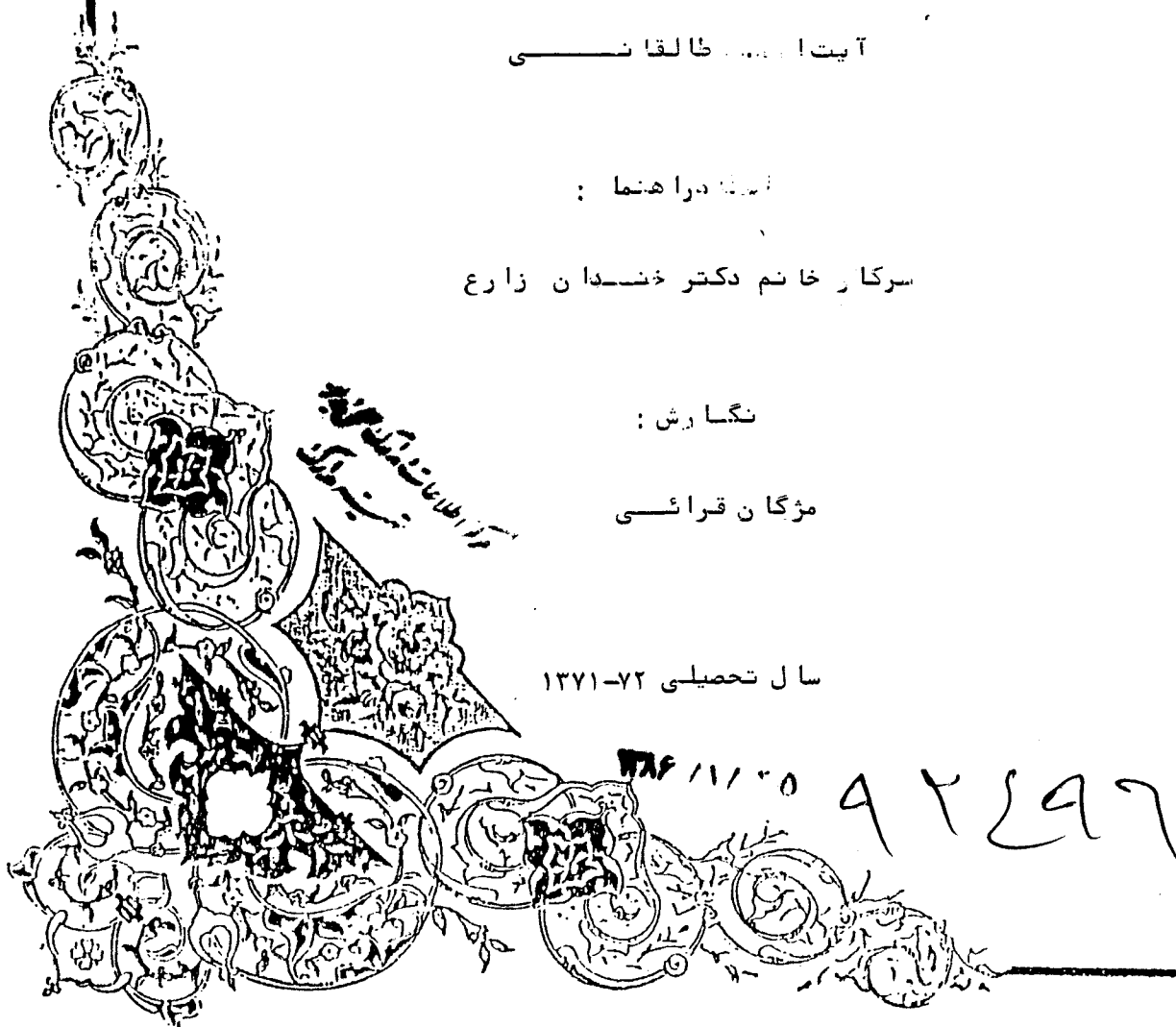
نگارش :

مژگان قرائی

سال تحصیلی ۷۲-۱۳۷۱

۳۶ / ۱ / ۲۵

۹۲۴۹۶



سپاس خداوند یکتا را که نامش و یادش آرام بخش وجودم
و امید بدها و همواره مشعل روشنائی بخش زندگانی ام
بوه است .

تقدیم به والاترین جلوه‌های خلاقیت پروردگوار ،
زیباترین گل‌های باغ زندگانی ام ،
پدرو مادرم که با محبت و فداکاری خود معنای واقعی
عشق و ایثار را به من آموخته‌اند ، به آنها که به‌شمر
رسیدن تلاشم حاصل زحماتشان است .

تقدیم به برادر و خواهران عزیزم .

تقدیم به همسرو همراه زندگی ام ، او که پیوسته باور و
مشوقم بوده است .



" تقدیم به استاد محترم ، سرکار خانم
دکتر خندان زارع که از راهنمایی های
سودمندشان بهره برده ام . "

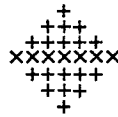
+++++

" تقدیم به روان پاک تمام مادرانی که
جان خود را برای آفرینش تولدی نیو
از دست داده اند."
+++++

" فهرست مطالب "

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۲	چکیده
۶	تعریف بیما ریهای ترفوبلاستیک حا ملگی
۷	تقسیم بندی پاتولوژی
۸	تقسیم بندی بالینی
۹	آپیدمیولوژی
۱۰	مول هید اتیفرم
۱۴	مول مها جم
۱۵	کوریکارسینوما
۱۷	ترمور جا یگا ه جفت
۲۱	علائم بیما ریهای ترفوبلاستیک حا ملگی
۲۹	تشخیص
۳۲	HCG
۳۶	درمان مول
۳۷	پی گیری حا ملگی مولار

صفحه	عنوان
۳۹	درمان GTN (نئوپلازی ترفوبلاستیک حا ملگی) غیرمتاستاتیک
۴۳	درمان GTN متاستاتیک
۴۸	درمان وپی گیری GTN براساس FIO STAGING
۵۲	جدول Who Scoring
۵۵	پیش آگهی، بیماران GTD
۵۶	حا ملگی بعد از مول
۵۸	حا ملگی بعد از GTN
۶۰	معرفی بیمار اول
۶۶	معرفی بیمار دوم
۷۰	منابع



مقدمه :

در این مجموعه ، سعی گردیده تا یکی از بیماریهای مهم یعنی بیماری ترفوبلاستیک حاد ملگمی مورد بررسی و ارزیابی قرارگیرد . بیماری که تشخیص و درمان به موقع آن در پیش آگهی و طول عمر بیمار تاءثیر میگذارد .

در این پایان نامه عمدتاً " برفرم بدخیم بیماری یعنی کوریوکارسینوما تکیه گردیده ، و معرفی ۲ بیمار که در انتها آورده میشود اهمیت تشخیص ، درمان و بالاضحی پیگیری به موقع را خاطر نشان میسازد .

امیدوارم در توضیح و بررسی این بیماری موفق بوده ، تا شاید در کاهش مرگ و میر مادرانی که به امید داشتن فرزندی سالم ، با بیماری مهلکی مواجه گردیده اند گامی برداشته باشم .

در تهیه این مجموعه از راهنمایی های استاد محترم ، سرکار خانم دکتر زارع بهره مند شده ام که از ایشان نیز کمال تشکر را دارم .

چکیده :
 =4444444444=

بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی (GTD) به طیفی از ناهنجاریهای پرولیفراتیو تروفوبلاستیک وابسته به حاملگی اطلاق می گردد. در طیفی سالیان متمادی ، طبقه بندی آنها بر اساس مشخصات بافت شناسی صورت گرفته و شامل مول هیداتیدفرم ، مول مهاجم ، کوریوکارسینوما بوده است . طبقه بندی جدیدی که امروزه بکار می رود بر اساس معاینه بالینی استوار می باشد و شامل تشخیص متاستازهای خارج رحمی است . در حاملگی مولار پس از تشخیص مول توسط ساکشن - کورتاژ ، بیمار از لحاظ β HCG و رادیوگرافی بررسی می شود. اگر از لحاظ یافته های بالینی و رادیوگرافی یا سناضر بالا رفتن HCG سرم یا بالا ماندن مداوم آن به متاستاز مشکوک شدیم در آن صورت لازمست از بیماری گیری کلی و متوالی به عمل آید . سنا برای این واژه نئوپلازی تروفوبلاستیکی حاملگی (GTN) که برای توصیف بافت نئوپلاستیک پایدار بکار می رود ، دلالت بر بدخیمی داشته و بوسیله ترشح HCG مشخص می شود. GTN از نظر بالینی به ۲ دسته طبقه بندی می شوند : ۱- غیر متاستاتیک ، ۲- متاستاتیک .

فرم متاستاتیک خودبه ۲ گروه بیمار را با پیش آگهی خوب و پیش آگهی

بد تقسیم می گردد :

در نظر داشتن احتمال وجود این ضایعه بزرگترین عامل در تشخیص به موقع به شمار می رود . تمامی افراد مبتلا به مول هیداتیفرم در معرض خطر بوده و در هر نوع خونریزی غیر عادی پس از حاملگی ترم یا سقط لازمست امکان بیماری را در نظر داشت . اقدامات معمول درمانی که امروزه مورد استفاده قرار می گیرد خیلی بیشتر از گذشته نتایج موفقیت آمیزی بدنبال دارند .

در بیماران با GTD غیرمتاستاتیک و متاستاتیک باریسک پائین ابتدا شیمی درمانی تک داروئی شروع می شود . بیماران و بیمه سازی متاستاتیک باریسک بالا شیمی درمانی چند داروئی که اغلب با جراحی و رادیاسیون همراه میگردند نیز دارند .

باشیمی درمانی فریب ده ۱۰% بیماران غیر متاستاتیک درمان می شوند و درصد بالائی از بیماران متاستاتیک نیز قابل درمان هستند .

ABSTRACT

Gestational Trophoblastic Diseases (GTD) refers to a spectrum of pregnancy-related trophoblastic proliferative abnormalities, the classification of which for many years was based principally on histological criteria and included hydatiform mole, invasive mole and choriocarcinoma.

The classification currently used is based on clinical examination that includes an assesment for extrauterine metastasis.

In molar pregnancy after evacuation with suction curettage, the patient must be followed with chest x-ray and level of serum B-HCG detection. If metastatic disease is suspected, either because of clinical or X-ray findings or elevated HCG level or persistant elevating level of it, then a more thorough work up is performed. Thus, the term gestational trophoblastic neoplasms (GTN) refers to persistant trophoblastic tissue, that is malignant and is identified by its continued secretion of chorionic gonadotropin.

GTN are divided into 2 clinical categories, non metastatic and metastatic, the latter is further divided into those women with good and poor prognosis.

Recognition of possibility of the lesion is the most important factor in diagnosis.

All women with a hydatiform mole are at risk and any case of unusual bleeding after term pregnancy or abortion should be investigated. Current treatment for gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is more common than in the past.

In patients with nonmetastatic gestational trophoblastic disease and low risk metastatic disease, single agent chemotherapy is used initially.

Patients with high risk metastatic disease require multiple drug chemotherapy frequently used in combination with surgery and Radiation. With chemotherapy, almost , 100% of patients with non metastatic disease can be cured, and a high percentage of patients with metastatic lesion are also curable.

تعریف بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی : GTD
 =====

Gestational Trophoblastic Diseases (GTD) یک واژه

عمومی است که شامل طیف وسیعی از ناهنجاریهای پرولیفراتیو تروفوبلاستیک است و شامل حاملگی مولار، مول مهاجم، تومور تروفوبلاستیک محل جفت و کوریوکارسینوما می باشد. مول هیداتیدفرم معمولاً "یک شکل خوش خیم بیماری و کوریوکارسینوما شکل بسیار بدخیم و اغلب متاستاتیک است.

این تومورها از اجزای تروفوبلاستیک بلاستوسیت های (blastocyst)

در حال رشد ایجاد شده و بعضی از خصوصیات جفت طبیعی از قبیل قدرت مهاجم با استعداد تولید هورمونهای پلی پپتیدی مثل HCG (گنادوتروپین جفتی) را حفظ میکند.

بیماری همیشه در ارتباط با حاملگی است و لذا با کوریوکارسینوما

که از نورموهای ژرمسل تخمدان و یا بیضه ایجاد می شود تفاوت دارد.

اهمیت GTD از این لحاظ می باشد :

۱- مول هیداتیدفرم یک عارضه نسبتاً " شایع حاملگی است که

تقریباً " ۱ در هر ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ حاملگی رخ میدهد.

۲- بالاندازه گیری HCG (گنادوتروپین جفتی انسان) که

مارکر حساس تومور میباشد تشخیص زودرس اشکال بدخیم امکان پذیر است

ولذا امروزه GTD به عنوان علاج پذیرترین بدخیمی ژنیکولوژیکی

شناخته می شود .

۳- کوریوکا رسینوما که در گذشته یک عارضه هولناک و عمدتاً

کشنده محسوب می شد امروزه در اکثر موارد به خوبی به شیمی درمانی

پاسخ میدهد .

تقسیم بندی پاتولوژی :

=====

این نا هنجاریهای پرولیفرا تیوتر فوبلاستیک بر پایه نمونهای

هیستوپاتولوژیک به انواع " مول هیداتیفرم " ، " مول مهاجم " و

" کوریوکا رسینوم " تقسیم می شود . این درجه بندی را می توان با

ترشح گنادوتروپین مرتبط دانست .

حدود ۸۰٪ از بیمارانی که در ابتدا تشخیص مول هیداتیفرم در

آنها داده می شود با دیلاتاسیون و کورتاژ (D&C) خودبخود بهبود

یافته و سیر خوش خیم دارند .

۱۲ تا ۱۵٪ آنها هم موضعی پیدا میکنند و ۵ تا ۸٪ بلاخره بصورت

ضایعات متاستاتیک در می آیند .

ثابت شده که پیش بینی و پیش آگهی " مول " بر اساس پاتولوژی

صحیح نمی باشد بدلیل اینکه متعاقباً " ۲۰٪ بیمارانی که احتیاج به درمان

جهت بیماریهای ترفوبلاستیک پیدا میکنند . پیش بینی در مورد سایر

بیماریهای تروفوبلاستیک به واقعیت نزدیکتر است زیرا بیشترولی نه
بیماران مبتلا به " مول مهاجم یا کوریوکارسینوما " سیر بدخیم
پیدا کرده و احتیاج به درمان دارند .

تقسیم بندی بالینی :
=====

با پیشرفت روشهای دقیق و حساس اندازه گیری HCG که واقعا "
برروی سیروپیش آگهی بیماری اثر گذاشته ، GTD به ۲ گروه تقسیم بندی
می شود :

مول کامل یا کلاسیک مول ناقص یا Partial	}	۱- مول هییدانسیفرم
غیرمتاستاتیک کم خطر با پیش آگهی خوب متاستاتیک پرخطر با پیش آگهی بد	}	۲- نتویلازی تروفوبلاستیک حاملگی (GTN)

توضیح انواع GTN :

- بیماری غیرمتاستاتیک = عدم وجود مدرکی دال بر بیماری خارج از رحم.
 - بیماری متاستاتیک = وجود بیماری در خارج از رحم .
 - بیماری متاستاتیک کم خطر با پیش آگهی خوب :
- ۱- سطح HCG قبل از درمان کمتر از ۴۰۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر .

- (یا ۱۰۰۰۰۰ واحد در ۲۴ ساعت) .
- ۲- فاصله بیماری تا آخرین حاملگی کمتر از ۴ ماه .
 - ۳- عدم وجود متاستاز به مغز و کبد* .
 - ۴- عدم استفاده از شیمی درمانی قبلی .
- بیماری متاستاتیک پرخطر با پیش آگهی بد :
- ۱- سطح HCG قبل از درمان بیش از ۴۰۰۰۰ میلی واحد در میلی لیتر
یا ۱۰۰۰۰۰ واحد در ۲۴ ساعت .
 - ۲- فاصله بیماری تا آخرین حاملگی بین ۴ تا ۶ ماه .
 - ۳- متاستاز به مغز یا کبد .
 - ۴- شدت در شیمی درمانی قبلی .
 - ۵- بیماری در تعقیب حاملگی نرم شروع شده باشد .

اپیدمیولوژی :
=====

شیوع GTD در نقاط مختلف دنیا متفاوت است ، شیوع آن در کشورهای

* توضیح : چون MTX و اکستینوما یسین D از سد مغزی عبور نکرده و داخل

سیستم عصبی مرکزی نمی شود همچنین توسط کبدتوکسیفیه می شود لذا

متاستاز به این اعضاء ، بیمار را جزو بیمارانی پرخطر قرار میدهد .

آسیائی ۷ تا ۱۰ برابر بیشتر از کشورهای آمریکائی و اروپائی است. در تایوان مورد آزر هر ۱۲۵ حاملگی بصورت مول هیداتیفرم می باشد، در آمریکا ۱ مورد در ۱۰۰۰ - ۱۵۰۰ و در اندونزی ۱ مورد در ۱۰۰ حاملگی است.

علت این تفاوت به خوبی روشن نیست اما علت های زیادی، تاثیرات غذائی، ژنتیکی، اقتصادی، آژنزی عروق جفتی و اخیراً " نقص کروموزومیک مطرح شده است ولی اطلاعات کافی نمی باشد. طبق گزارش کیسینر، کاهش مصرف کالروتین (پیش ساز ویتامین A) و چربی حیوانی با افزایش خطر حاملگی مولار همراه است.

از ناکتورهای موءثر دیگر سن مادر می باشد. خطر ابتلا در زنان بالای ۴۰ سال بمیزان ۱۰-۵ برابر بیشتر است، به عبارتی تخمکهای زنان مسن تر آمادگی بیشتری برای لقاح غیرطبیعی دارد. در مادران زیر ۲۰ سال نیز ریسک بیماری مختصری افزایش دارد.

مول هیداتیفرم :
 =-=-=-=-=-

مول هیداتیفرم به ۲ گروه تقسیم می شود :

۱- مول کامل یا کلاسیک .

۲- مول ناقص یا Partial

مول کامل یا کلاسیک ۴ شرط دارد :

- ۱- ادم واضح و بزرگی ویلوزیته‌ها .
- ۲- محوشدن عروق خونی ویلوزیته‌ها .
- ۳- پرولیفراسیون سلولهای تروفوبلاستیک پوشاننده ویلوزیته‌ها .
- ۴- عدم وجود نسوج جنینی .

اغلب موارد مول کامل کاریوتیپ XX ۴۶ داشته و کرموزومها
 کامل "ملا" منشاء پدری دارند. مول کامل از تخم ناقصی ایجاد می شود که
 توسط یک اسپرم‌ها پلوئید بارور شده و به این ترتیب محتوای کرموزومی اش
 ۲ برابر می شود. در نتیجه به نام مراد ژنتیکی اووسیت یا ازبین رفته
 یا غیر فعال شده است. تعداد کمتری از موارد مول کامل کاریوتایپ
 XY ۴۶ دارند، که با زهم منشاء آن کامل "از پدری" باشد. خطر نئوپلازی
 تروفوبلاستیک ناشی از مول کامل حدود ۲۰% است .

بعد از تخلیه مول ، تنها جم موضعی رحم در ۱۵% و متاستاز در ۴% موارد
 رخ میدهد . مهمترین اهمیت تشخیص مولهای کامل در این است که شایعترین
 پیش ساز کوریوکارسینوما است .

از نظر میکروسکوپی مول ، تورم هیدروپیک ویلوزیته‌های جفتی ،
 فقدان کامل یا ناقص (بر حسب نوع مول) عروق ویلوزیته‌ها را در جفت
 نشان میدهد . ماده سرریزی ویلوزیته ، استرومایست ، ادما توومیکسومی

است که ممکن است توسط لایه نازکی از اپی تلیوم جفتی ستیوترفوبلاست و سن ستیوترفوبلاست پوشیده شود. در انتهای دیگر این طیف مولهای قرار دارد که دارای اتساع کیستیک مشابهی در ویلوزیته‌ها می باشد و لسی با تکثیر شدید اپی تلیوم جفتی و تشکیل صفحات تا توده‌های از سلولهای مکعبی و سنی شیان همراهند .

مول ناقص یا نسبی زمانی اطلاق می شود که تغییرات هیداتیفرم کانونی بوده، و پیشرفت کمتری دارند. بعضی از ویلوزیته‌ها بدون عروق به استتگی بطور پیشرونده متورم شده، بعضی دیگر از ویلوزیته‌ها حاوی عروقی با عملکرد محدود وجود دارد .

در مول ناقص جنین یا حداقل ساک آمنیون دیده می شود و جایی غالباً " دارای اختلالات رشد و آنوما لیهای مادرزادی متعدد می باشد .

کاریوتیپ مول ناقص تریپلوئیدی و به صورت $69,XXY$ یا $69,XXY$ است و حاصل با روری یک تخم طبیعی با ۲ اسپرم می باشد. در موارد نادری ممکن است مول ناقص مل نیز وضعیت کروموزومی دپلوئید داشته باشد. خطر تبدیل مول ناقص به کوریوکارسینوم اندک است، اما عده‌ای معتقدند ۴-۸٪ مولهای ناقص تبدیل به نئوپلازی ترفوبلاستی غیر متاستاتیک می شوند .

جدول شماره ۱- مقایسه مول هیداتیفرم کامل و ناقص :

مول ناقص	مول کامل	خصوصیات
دارد	ندارد	وجود بافت جنینی
موضعی	منتشر	تورم هیداتیفرم پرزهای کوریونیک
موضعی	منتشر	هیپرپلازی تروفوبلاستیک
دارد	ندارد	حلزونی شدن پرزهای کوریونیک
دارد	ندارد	انگلوزیون تروفوبلاستیک استرومائی
۶۹ XXY	۶۰ XX و ۶۶ XY	کاربوتیپ