

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

خداوندا ، ترا که دهنده هر خیر و پدید آورنده هر کمال و منشأ تمام خوبیها هستی ، ترا که به گزاردن سپاس خدا را ن دستور داده ای ، ترا که زمین را " مهد " انسان قرار دادی و " انسان " را خلافت الهی بخشیدی و او را به صیانت از نعمتها دستور دادی ، سپاس می گزارم و بر آستان مقدست ناصیه بندگی بر زمین عبودیت می سایم و از تو که مرجع و مآب کل وجود هستی ، درخواست دارم که همه آنان را که در " شدن و صیوروت " این بنده توموء شربوده اند و آن اثر بخشی ، برگرفته از فیض غیر محدودت بوده است ، پاداش خیر دهی و آنان را که استواری اراده و متانت اندیشه و رزانت فکرشان ، موجب علاقه مندی من به " عِلْمُ الْاَبْدَانِ " شد ، تاد رکنا ر " عِلْمُ الْاَدِیَانِ " ، نگهبان سلامت " انسان " باشم ، به احسن الثواب ، ممتنع فرمایی و مراقدرت " خدمت " به انسان دهی ، تارنج ممتد پدرو ما درم را که در تحقق این هدف به " اذن تو " گام نخستین را برداشته اند ، اجر بگذارم و راهی را بپیما یم که رضایت تودر آن است و مراد را نجام تعهدی که به پیشگاهت " سنوگند " یاد کرده ام ، موفق فرمایی که " اِنَّكَ خَیْرٌ مَّوْفِیْقٍ وَ مَعِیْنٌ " .

.. دیانا کاظمی ..

تابستان ۱۳۷۶

۹۲۵.۹

Hj date di forum mole

۳۰ اردیبهشت ۷۵

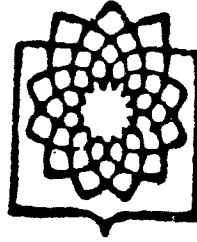
۱۱۵

م. ک.

۳۴۶۵

# دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

## دانشکده پزشکی



پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

بررسی مول هیداتی فورم در ۱۰ سال اخیر  
(۱۳۶۶ - ۱۳۷۵) در بیمارستان طالقانی

براهنمائی:

جناب آقای دکتر رضا مشایخی

۱۳۸۵ / ۱۲ / ۱۴

نگارش:

دیانا کاظمی

کتابخانه تخصصی پزشکی  
تهران

شماره پایان نامه: ۷۰۰۳

سال تحصیلی: ۷۶ - ۱۳۷۵

۴۲۵۰۹

تقدیم به :

پدر و مادر عزیزم، به امید آنکه در تمام لحظات زندگی  
بتوانم سپاسگزار زحمات آنان باشم.

تقديم به:

همسرم که همواره مشوق و راهنمای من می باشد.

تقدیم بہ :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر رضا مشایخی

با تشکر از:

کارکنان موسسه تاپ آتنا ، بخصوص آقای سید حمزه  
که اینجانب را در تهیه این مجموعه یاری کرده اند .

چکیده:

موضوع این تحقیق مول هیداتی فورم میباشد که شکل خوش خیمم. از بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی است. در این پژوهش پرونده های ۲۴ بیمار بستری در بیمارستان طالقانی به طور ترتیبی و از سال ۱۳۷۵-۱۳۶۶ از نظر انسیدانس این بیماری در هر ۱۰۰۰ حاملگی در سال، سن ابتلاء، تعداد حاملگی ها، سابقه سقط های قبلی، گروه خونی، علائم و نشانه ها در بدو مراجعه، زمان شروع علائم از LMP و شانسی تبدیل به کوریوکارسینوما مورد بررسی قرار گرفت و نتایج ذیل حاصل شد.

بالاترین درصد ابتلا در سال ۱۳۷۱ بود که بر اساس هر ۱۰۰۰ حاملگی  $\frac{1}{360}$  حاملگی بوده است که نشان دهنده شیوع نسبتاً بالایی میباشد. شایعترین سن ابتلاء مربوط به گروه سنی ۲۹-۲۰ سال بود که ۸۳/۳% بیماران را شامل شده است. از نظر تعداد حاملگی ها بالاترین درصد مربوط به گراوید (۳۳/۳%) و کمترین درصد مربوط به گراوید (۷) بوده و نشانگر اینست که وقوع مول در گراویدهای پائین بیشتر است همچنین نشان داده شد که در گروههای سنی جوان در گراویدهای پائین ریسک وقوع مول بیشتر است.

از نظر سابقه سقطهای قبلی ۶۶/۶% بیماران بدون سقط قبلی بودند و در ارتباط با گروه خونی، شایعترین گروه خونی در بیماران  $A^+$  (۴۵/۸%) بوده است. در بررسی شیوع علائم بالینی بیشترین علامت در زمان مراجعه خونریزی واژینال بوده است که ۹۵/۸% بیماران را شامل میشود و از نظر اندازه رحم در مقایسه با سن حاملگی ۶۲/۵% بیماران رحم بزرگتر از سن حاملگی ۲۹/۲% مطابق با سن حاملگی، ۸/۳% کوچکتر از سن حاملگی داشتند. زمان شروع

## VII

علائم از LMP در ۸۰/۲۰٪ بیماران در هفته ۱۶ - ۱۴ حاملگی بوده است که  
بیشترین درصد زمان مراجعه در بیماران مابوده است در هیچیک  
از بیماران ماکوریوکارسینوما دیده نشد.



#### IV

Abstract :  
=====

The title of this subject is Hydatidiform mole that is the benign type of G.T.D. In this retrospective research 24 hospitalized patients who had referred to Taleghani Hospital from 1366 to 1375 were assessed from the view of . Incidence per 1000 pregnancies in year, Age, gravidity , history of previous abortions, blood group, symptoms and signs at presentation, time of onset of manifestation from LMP (wk) and probability of conversion to choriocarcinoma. This resulted in the following data :

The highest incidence belongs to 1371  $\frac{1}{360}$  in 1000 pregnancies, which is a relatively high incidence. The most common age was seen in 20-29 years old age groups which includes %83.3 patients.

The disease appeared mostly in gravid 1 patients %33.3 and the least percentage existed in gravid 7 patients (zero); this represents the occurrence of G.T.D. in lower gravids. It was also shown that in young patients the risk of G.T.D. development is increased in lower gravids. History of previous abortions wasn't mentioned in %66.6 of patients. The most common blood group was A<sup>+</sup> %45.8 vaginal bleeding was the most common presentation %95.8 of patients ; %62.5 of patients had large uterine size for date %29.2 Normal for date & %8.3 were small for date, the time of onset of symptoms from LMP was (14-16 wk) in %20.8 of patients -

which was the longest time in our patients. We didn't  
found any case of choriocarcinoma.



## " فهرست مطالب "

=====

صفحه	عنوان
۱	بخش اول : مقدمه
۳	بیما ریهای تروفوبلاستیک حاملگی
۳	تقسیم‌بندی آسیب‌شناسی
۴	تقسیم‌بندی بالینی
۵	میزان شیوع
۷	فاکتورهای خطر
۱۲	رفتار بدخیمی کاذب تروفوبلاستها
۱۳	مول‌هیداتی فورم
۱۴	تقسیم‌بندی
۱۴	مول کامل
۱۵	مول ناقص
۱۶	سایر تظاهراتهای مول کامل با ناقص
۱۸	فرمول کروموزومی مول‌هیداتی فورم
۲۱	ارتباط آسیب‌شناسی - بالینی
۲۶	تظاهرات بالینی
۳۴	تشخیص
۳۸	تشخیصهای افتراقی
۳۹	Management مول‌هیداتی فورم
۴۳	ارزش شیمی‌درمانی جهت پروفیلاکسی
۴۵	پیگیری
۴۸	کنترل اسپترو

صفحه	عنوان
۴۹	G.T.N. های بدخیم پس از تخلیهء مول
۵۷	اندیکا سیونهای شیمی درمانی در بیماریهای تروفوبلاستیک
۵۸	تولید مثل پس از درمان
۵۹ مکرر	پیش آگهی
۶۰	روش تحقیق
۶۱	نتایج
۷۱	بحث
۷۷	نتیجه گیری
۸۰	منابع

"فهرست جدا اول ونمودارها"

=====

	بخش سوم :
۶۱	جدول ونمودار ۱
۶۲	جدول ونمودار ۲
۶۳	جدول ونمودار ۳
۶۴	جدول ۴
۶۴	جدول ۵
۶۵	جدول ونمودار ۶
۶۶	جدول ونمودار ۷
۶۷-۶۸	جدول ونمودار ۸
۶۹	جدول ونمودار ۹
۷۰	جدول ونمودار ۱۰

## مقدمه :

مول هیداتی فورم یا انگورک که در ایران بچه خوره نامیده میشود موضوع این پایان نامه میباشد این بیماری از دسته بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی ( GTD ) بوده و در بین بیماریهای زنان و زایمان از اهمیت خاصی برخوردار است .

این بیماری در گذشته توسط بسیاری از پزشکان ، پاتولوژیست ها ، اپیدمیولوژیست ها و ایمونولوژیست ها مورد مطالعه قرار گرفته است . در زمانهای قدیم برای تغییرات دژنراتیو استرومائی اهمیت زیادی قائل بودند به طوریکه در سال ۱۸۹۳ Sanger معتقد بود که این تومور از سیدوای مادری سرچشمه میگیرد . در همان سال Schmarl انتقال و رسیدن بافت تروفوبلاستیک را به ریه مادر حامله ای که دچار مرگ ناگهانی شده بودند نشان داد .

در سال ۱۸۹۵ Marchand مدارک بیشتری را جمع به اینکسه منشاء آن از کوریون است ارائه داد و آنرا کوریو اپی تلیوما نسبت داد . در سال ۱۹۱۰ James Ewing مشاهده کرد که فرایندهای بیماری و اشکال مختلف بافتی و مشی بیولوژیک غیر قابل پیش بینی آن در تشخیص پیش آگهی و درمان مشکل ترا زهرتوموری است که تا آن زمان شناخته شده بود . وی آنچه در مورد این بیماری در ادبیات پزشکی و نمونه های بالینی وجود داشت مورد بررسی قرار داد و ۳ نوع از بیماری را که تا به حال نیز به قوت خود باقی است شرح داد که عبارتند از :

مول هیداتی فورم ، کوریو آدنوما دیسترونس و کوریوکارسینوما . این سه نئوپلاسم طیف پیوسته ای را تشکیل میدهند که از دژنرانس موضعی شروع و به نئوپلاسم بسیار بدخیم ختم میشود .

قبل از پیشرفت آزمایشات بیولوژیک مول هیداتی فورم را فقط خارج می‌کردند و اگر خونریزی بدنبال آن وجود داشت کورتاژ کاملتری انجام میشد ولی با اطلاعات امروزی لازم است که این بیماران تا مدت‌ها تحت نظر بوده و مرتباً "آزمایشات بیولوژیک و ایمونولوژیک برای آنها به عمل آید. در سال ۱۹۲۸ *Aschheim* نشان داد که مقدار زیادی هورمون *hCG* در خون وادرار این بیماران مبتلا به مول هیداتی فورم وجود دارد.

*Rossler* اولین کسی بود که در سال ۱۹۲۹ روش اندازه‌گیری هورمون فوق را در خون وادرار این بیماران به کار برد و امروزه این آزمایش نیز به نام *Aschheim - Zondek* انجام می‌گیرد. (۲۴)

امروزه با پیشرفت تکنیکهای آزمایشگاهی پیگیری این بیماران با اندازه‌گیری سرمی *hCG* صورت می‌گیرد و اهمیت مول به علت عارضه وحشتناک آن یعنی کوریوکارسینوما باعث شده که پس از درمان این بیماران از نظر کلینیکی - آزمایشگاهی تحت نظر باشند.

پس از مختصراً ریخچه فوق در این پایان نامه به بررسی این بیماری از نظر شیوع، فاکتورهای خطر (گروه خونی، سن مادر در هنگام ابتلا، گراویدیتی، سابقه سقط قبلی) و علائم و نشانه‌ها و سیر بعدی بیماری پرداخته شده است متأسفانه به علت ناقص بودن پرونده‌ها بسیاری از متغیرها در ارتباط با این بیماری حذف شده است.

### بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی (G.T.D.):

بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی یک اصطلاح عمومی است که طیف وسیعی از ناهنجاریهای پرولیفراتیو تروفوبلاستیک را در بر میگیرد. مول هیداتی فورم معمولاً "شکل خوش خیم بیماری وکوریوکارسینوما" شکل بسیار بدخیم آن میباشد که اغلب متاستاتیک است. این نئوپلاسمها از اجزاء تروفوبلاستیک بلاستوسیت در حال رشد ایجاد شده و بعضی از خصوصیات جفت طبیعی از قبیل قدرت تهاجم و توانایی تولید هورمونهای پلی پپتیدی مثل گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) را حفظ میکنند. بیماری همیشه به حاملگی مربوط است و لذا با وکوریوکارسینوما بیگانه از تومورهای ژرم سل تخمدان و یا بیضه ایجاد میشود تفاوت دارد. تومورهای تروفوبلاستیک حاملگی (G.T.T.) از لحاظ لغوی به نسج تروفوبلاستی پایدار یا اطلاق میشود که احتمالاً بدخیم بوده و با ترشح مداوم گنادو-تروپین کوریونی مشخص میگردد. اینها جزو حساسترین مالیکتسیهای سالید انسانی هستند که به رژیم شیمی درمانی جواب میدهند. (۲)

تقسیم بندی آسیب شناسی (Pathologic Classification):

این ناهنجاریهای پرولیفراتیو تروفوبلاستیک بر پایهء نمایش هیستوپاتولوژیک به انواع مول هیداتی فورم مول مهاجم (invasive mole) یا وکوریوکارسینوما (Choriocarcinoma) تقسیم میشوند (شکل ۱-۳۶).

حدود ۷۵-۸۰٪ بیماریهایی که در ابتدا تشخیص مول هیداتی فورم در آنها داده میشود با دیلاتاسیون وکورتاژ (D&C) خود بخود بهبود مییابند

وسیرخوش خیم دارند ۱۵-۲۵٪ آنها جم موضعی پیدا میکنند و ۳-۵٪ بالاخره به صورت ضایعات متاستاتیک درمی آیند. ثابت شده که پیش بینی و پیش آگهی مول هیداتیدی فورم بر مبنای تقسیم بندی آسیب شناسی نمی باشد بدلیل اینکه ۲۰٪ بیماران متعاقبا "احتیاج به درمان درجهت بیماریها تروفوبلاستیک بدخیم پیدا میکنند. البته این پیش بینی در مورد سایر اشکال بیماریها تروفوبلاستیک به واقعیت نزدیکتر است زیرا اکثرا " و نه همه بیماران مبتلا به مول مهاجم ویا کوریوکا رسینوما سیر بدخیم پیدا کرده و نیا ز به درمان دارند. (۲)

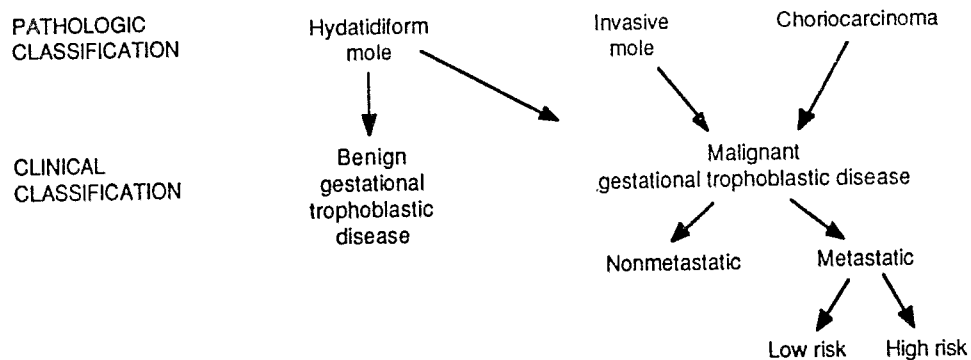


Figure 36.1. Classification scheme for gestational trophoblastic disease.

تقسیم بندی بالینی ( Clinical Classification ) :

با پیشرفت روشهای دقیق و حساس اندازه گیری هورمونهای گنادوتروپین جفتی که واقعا " بر روی سیروپیش آگهی بیماری اثر گذاشته است و با توجه به داروهای جدید و موثر شیمیایی تقسیم بندی بیماری بطور کلی تغییر یافته است همانگونه که بعدا " جزئیات آن خواهد آمد.



بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی از نظر بالینی به دو گروه خوش خیم و بدخیم و نوع بدخیم به دو دسته متاستاتیک و غیر متاستاتیک تقسیم بندی میشوند (شکل ۱-۳۶) و (جدول ۳۲-۳)، بیماریهایی که تشخیص آسب شناسی کوریوکارسینوما یا مول مهاجم دارند از نظر بالینی دررده بدخیم قرار میگیرند زیرا این ضایعات تقریباً همیشه بدخیم بوده و احتیاج به درمان دارند از طرفی بیماریهایی که تشخیص آسب شناسی مول هیداتی فورم دارند ۸۰٪ خوش خیم و ۲۰٪ ممکن است بدخیم باشند که بر اساس سیر بالینی است. اگرچه هر دو تقسیم بندی آسب شناسی و بالینی موجب سردرگمی میگردولی امروزه تقسیم بندی بالینی مورد قبول است.

TABLE 3-32.—CLASSIFICATION OF GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA<sup>1</sup>

- I. Nonmetastatic disease: no evidence of disease outside of uterus.
- II. Metastatic disease: any disease outside of uterus.
  - A. Good prognosis metastatic disease.
    1. Short duration (last pregnancy <4 months).
    2. Low pretreatment hCG titer (<100,000 IU/24 hr or <40,000 mIU/ml).
    3. No metastasis to brain or liver.
    4. No significant prior chemotherapy.
  - B. Poor prognosis metastatic disease.
    1. Long duration (last pregnancy >4 months).
    2. High pretreatment hCG titer (>100,000 IU/24 hr or >40,000 mIU/ml).
    3. Brain or liver metastasis.
    4. Significant prior chemotherapy.
    5. Metastatic disease following term pregnancy.

There has been a major reorganization in the classification of gestational trophoblastic neoplasia. Clinical criteria (above) have almost entirely replaced the old pathologic terminology (chorioadenoma destruens and choriocarcinoma).

<sup>1</sup>Modified from Hammond C.B., et al.: Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:451, 1973.

میزان شیوع ( Incidence ) :

گزارشات از درصد وقوع بیماریهای تروفوبلاستیک حاملگی در نواحی مختلف دنیا متفاوت است. در ایالات متحده (روی ۱۵۰۰ حاملگی تخمین

زده شده است در حالیکه در نقاتی از آسیا شیوع آن حداقل ۱۰ برابر ایالات متحده می باشد. علت این تفاوت آماری به چند عامل بستگی دارد که یکی از آنها تفاوت در گزارشات بیمه رستانی است بطوریکه شیوع بالای بیمه ریه های مولار گزارش شده در برخی کشورهای آسیایی ممکن است مربوط به تخمین کم تعداد حاملگی ها در این کشورها باشد. همچنین راه های تعیین میزان شیوع هم مهم است بطوریکه ارقامی که بر اساس زایمانها یا تولدهای زنده تعیین میشود آشکارا سقطهای خودبخودی والقائی، حاملگی های نابجا و شایید حتی مول هیداتی فورم خودبخود تخلیه شده را شامل نمی شود. همه وقایع مربوط به خاتمه بارداری در کشورهای در حال توسعه کم گزارش میشود، زیرا که اغلب زایمانها در منزل صورت میگیرد و ممکن است گزارش نشود، اصولاً ارقام گزارش شده در آمارها فقط موارد درمان شده مول هیداتی فورم در بیمه رستانها را شامل میشود. (۲، ۴، ۵، ۹)

در مورد کوریوکا رسینوما میزان شیوع بسیار کمتر از مول هیداتی فورم می باشد به طوریکه شیوع آن در ایالات متحده ۱ در ۲۰۰۰۰ حاملگی گزارش شده و اغلب پس از مول هیداتی فورم و با شیوع کمتر بدنبال بعضی دیگر از مسائل حاملگی اتفاق می افتد. بطوریکه در گردآوری از ۹ سری از بیمه ران توسط Buckley ۵۷٪ از موارد کوریوکا رسینوما بعد از مول هیداتی فورم ۲۶٪ پس از حاملگی طبیعی و ۱۷٪ پس از سقط روی داده است (۲).

نام کشور	میزان شیوع در هر ۱۰۰۰ حاملگی	در جدول زیر آمار مول هیداتی فورم در هر ۱۰۰۰ حاملگی در بعضی از کشورها آمده است.
اندونزی	$\frac{1}{85}$	(From Buckley JD) (۲)
سوئد	$\frac{1}{1560}$	
ایالات متحده (نیویورک)	$\frac{1}{1700}$	
ژاپن	$\frac{1}{522}$	
اسرائیل	$\frac{1}{460}$	

فاکتورهای خطر ( Risk Factors ) :

(۱) سن ( Age ) : از فاکتورهای خطر با ریسک بالا برای مول - هیداتی فورم با رزترین آنها سن مادر است به طوریکه در مقایسه بیسن مادران با سن بالای ۴۰ سال و مادران سنین ۲۱-۳۵ سال خطر بیماریهای تروفوبلاستیک در گروه اول ۵/۲ برابر بیشتر بود. (۲) زیرا تخمک در زنان مسن تر مستعد با رور شدن غیر طبیعی است. (۵) چند مطالعه هم امکان افزایش اندک خطر را برای مادران زیر ۲۰ سال مطرح کرده است. در یک مطالعه اخیر توسط *La Vecchia* و همکاران یک افزایش اندک خطر برای پدران مسن نشان داده شده است اما در گزارشات قبل از آن توسط *Yen and Mac Mahon* وجود هر نوع ارتباطی با سن پدر با شکست روبرو شده است. (۲) همچنین در یک بررسی بر روی ۱۳۹ بیمار با مول هیداتی فورم کامل ۴۹ بیمار با مول ناقص و ۴۱۰ مورد به عنوان گروه کنترل که بجهت تم بدنی آزرده بودند آمده است: (۱۷)

در جدول ۱ توزیع سنی بیماران و گروه کنترل مورد مطالعه را نشان می دهد.

Table 1. Distribution of 139 Complete and 49 Partial Hydatidiform Moles, and 410 Controls According to Age: Milan, Italy, 1981-1990

Age (y)	Complete mole	Partial mole	Controls
<20	16 (12%)	4 (8%)	34 (8%)
20-29	66 (47%)	25 (51%)	207 (50%)
30-39	32 (23%)	15 (31%)	110 (27%)
≥40	25 (18%)	5 (10%)	59 (14%)

(۲) مسائل مربوط به تاریخچه تولیدمثل (Reproductive history) :  
جدول ۲ ارتباط بین تاریخچه تولیدمثل و اثر آنها بر روی وقوع مول کامل

و ناقص را نشان میدهد .

**Table 2.** Distribution and Corresponding Relative Risks for Cases and Controls According to Reproductive History: Milan, Italy, 1981-1990

	Complete mole	Partial mole	Control	Odds ratio (95% CI)*	
				Complete mole	Partial mole
Parity at conception					
0	74*	33	211	Referent	Referent
1-2	55	15	175	0.9 (0.6-1.3)	0.7 (0.3-1.1)
≥3	10	1	23	0.8 (0.4-1.7)	0.5 (0.1-2.0)
$\chi^2_1$ trend				1.96 (P = .16)	3.94 (P = .05)
Spontaneous miscarriages					
0	110	40	337	Referent	Referent
1	16	6	60	1.2 (0.7-1.8)	1.1 (0.5-2.3)
≥2	3	3	13	3.1 (1.4-6.6)	1.9 (0.5-7.0)
$\chi^2_1$ trend				4.01 (P = .05)	1.87 (P = .17)
Induced abortions					
0	123	46	377	Referent	Referent
≥1	16	3	33	1.3 (0.7-2.6)	0.8 (0.2-2.5)
Infertility problems/difficulty in conception					
No	115	37	378	Referent	Referent
Yes	21	9	29	2.4 (1.3-4.3)	3.2 (1.4-7.0)
Age at first pregnancy					
<23	38	8	76	Referent	Referent
23-24	16	5	47	0.6 (0.3-1.3)	0.9 (0.3-2.9)
≥25	35	15	117	0.6 (0.3-1.1)	1.3 (0.6-2.9)
$\chi^2_1$ trend				0.31 (P = .58)	0.44 (P = .51)

CI = confidence interval.

\* Adjusted for age.

\* In some cases the sum does not add up to the total because of missing values.

با توجه به جدول فوق ریسک وقوع مول کامل و ناقص با تعداد تولدها کاهش می یابد به عبارت دیگر اکثر بیماران تمایل به نولی پار بودن دارند. همچنین این ریسک در زنانی که سابقه سقط جنین خود بخودی داشته اند زیادتر بوده است. (۳ و ۲) که این امر در مورد مول کامل با رز تراست البته در مورد سقطهای القایی این ارتباط وجود ندارد. همچنین در مورد افزایش انسیدانس مول هیداتی فورم کامل در زنان با