اپیدمیولوژی بیماری تروفوبلاستیک حاملگی در بیمارستان دکتر شریعتی تهران از مهرماه ۷۳ لغایت مهرماه ۱۳۷۶

دکتر الهه مصداقی نیا*، دکتر اشرف السادات جمال**، دکتر اعظم مصداقی نیا***

خلاصه:

سابقه و هدف: بیماری تروفوبلاستیک حاملگی یکی از موارد حاملگی پر خطر می‌باشد که با توجه به شیوع و اهمیت بیماری و عوارض بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان مطالعه‌های وسیع را می‌طلبد.این تحقیق به منظور تعیین اپیدمیولوژی بیماری تروفوبلاستیک حاملگی در بیمارستان شهید دکتر شریعتی تهران بین سالهای ۷۶-۱۳۷۳ انجام گرفت.

مواد و روشها: پژوهش حاضر با روش توصیفی (Descriptive) بر روی بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک صورت پذیرفت. تشخیص در مورد بیماران مورد مطالعه براساس اندازه‌گیری سطح BH.C.G ،سونوگرافی،پاتولوژی قطعی شده بود.اطلاعات مربوط به بیماران از جمله سن،تعداد حاملگی،علایم بالینی ، یافته‌های آزمایشگاهی،پرتوشناسی و پاتولوژیک،نوع بیماری و روش‌های درمانی بررسی و ثبت گردید. داده‌های حاصل طبقه‌بندی،استخراج و با آماری توصیفی ارایه گردید.

یافته‌ها: ۴۸ بیمار بررسی شده در سنین ۸/۵±۲۷/۱ بودند و نمای سنّی آنها ۲۵-۲۰ سال بود. ۳۰ نفر (۶۲/۵ درصد) حاملگی مولی و ۱۸ نفر (۳۷/۵ درصد) تومور تروفوبلاستیک حاملگی داشتند. ۹۳ درصد بیماران حاملگی مولی پرخطر بودند.

نتیجه گیری: تعداد زیادی (۹۳ درصد) از بیماران مورد بررسی دارای عوامل پرخطر(HIGH RISK) می‌باشند و به نظر می‌رسد مقاومت نسبت به درمان در این گروه بیشتر است، از این نظر تحقیقات وسیع تر جهت بررسی اتیولوژی و اپیدمیولوژی و روش درمان توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: بیماری تروفوبلاستیک ، تومور تروفوبلاستیک ، بارداری

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان، گروه زنان و زایمان

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران ، گروه زنان و زایمان

*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کاشان، گروه فارماکولوژی

مقدمه

بیماری تروفوبلاستیک حاملگی وضعیتی پاتولوژیک در حاملگی است که در آن جفت فاقد شکل و فعالیت طبیعی می‌باشد ولی خصلت ویژه خود یعنی نفوذ و تهاجم را حفظ می‌کند (۳،۲،۱). این بیماری شامل مول کامل، مول ناقص مول مهاجم و کوریوکارسینوم است که تفاوت آنها از نظر تهاجم موضعی و قدرت ایجاد متاستاز می‌باشد(۳).

شیوع بیماری درسرتاسردنیامتفاوت‌است و بین $\frac{۱}{۷۷}$ تا $\frac{۱}{۱۲۰۰}$ حاملگی در نوسان می‌باشد.بروز حاملگی مولی ۷ تا ۱۰ برابربیشترازآمریکای‌شمالی‌یااروپااست (۶،۵،۴).

براساس اطلاعات حاصل از مطالعه‌های اپیدمیولوژیک، شیوع حاملگی مولی در ایران به ترتیب زیر است:

$\frac{۱}{۳۱۴}$ مورد حاملگی(۷)، $\frac{۱}{۱۲۸}$ موردسقط (۸) ، $\frac{۱}{۱۰۱}$ زایمان (۹) یعنی ۶ برابر بیش از بروز در آمریکا و ۰/۹ برابر کمتر از بروز در کشورهای آسیایی کلی طبق بررسی‌های بر مبنای جمعیت (Population Baced Study) بروز بیماری ۱/۲-۰/۲ در هزار حاملگی است.

افزایش بروز با سطح اقتصادی- اجتماعی پایین‌تر و سو تغذیه ارتباط دارد. اغلب بیماران در گروه سنی ۲۹-۲۰ سال قرار دارند و بیشترین موارد حاملگی هم در همین گروه سنی مشاهده می‌گردد(۳).

سن بالای مادر به علت Abnormal Fertility ، شیوع این بیماری را تا ۴ برابر افزایش می‌دهد.

رشد مول هیداتی‌فرم باعث خون ریزی و حوادث مامایی و طبی می‌شود و سلامتی وحیات مادر را به خطر می‌اندازد. بعد از تخلیهٔ رحم ۲۰ تا ۲۵ درصد موارد منتهی به حالات تهاجمی و حدود ۵ درصد موارد منجر به کوریوکارسینوم می‌گردد که بی‌نهایت بدخیم بوده و در عرض چند ماه با انتشار متاستاتیک یا خون‌ریزی فراوان موضعی باعث فوت مادر می‌شود(۶،۴،۱).

چنانچه تشخیص حاملگی مولی انجام گیرد، بیمار باید از نظر عوارض همراه شامل پراکلامپسی، هیپرتیروئیدی، اختلال الکترولیتی و آنمی بررسی گردد پس از ثابت شدن وضعیت بیمار باید در مورد بهترین روش درمانی تصمیم‌گیری به عمل آید (۱۰).

روش انتخابی تخلیه مول ساکشن کورتاژ است. در صورت عدم تمایل به باروری می‌توان هیسترکتومی کرد (۳).

با توجه به اهمیت و شیوع بیماری و عدم دسترسی به اطلاعات کافی پیرامون بیماری در ایران این مطالعه به منظور تعیین اپیدمیولوژی بیماری تروفوبلاستیک حاملگی در مراجعین به بیمارستان دکتر شریعتی تهران از مهرماه ۷۳ لغایت مهرماه ۷۶ انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش مطالعه داده‌های موجود (Existing Data Study) صورت پذیرفت. کلیه افرادی که با تشخیص قطعی حاملگی مولی مراجعه و درمان شدند مورد بررسی قرار گرفتند. با مراجعه به بایگانی بیمارستان دکتر شریعتی پرونده‌های موارد مشخص حاملگی مولی که در این مرکز تحت درمان قرارگرفته بودند استخراج گردید.

نمونه‌های وارد شده در مطالعه بیمارانی بودند که تشخیص برای آنها بر اساس سونوگرافی و پاتولوژی قطعی بود. در موارد مول پایدار تیتراژ بالا رونده و یا ثابت HCG حتماً در پرونده موجود بود.اطلاعات مربوط به بیماران از جمله سن ، تعداد حاملگی،علایم بالینی، یافته‌های پرتوشناسی و آزمایشگاهی،روش درمان از پرونده‌ها استخراج و به فرم اطلاعاتی منتقل گردید.

داده‌های فرم اطلاعاتی طبقه بندی،استخراج و با آمار توصیفی ارایه گردید.

یافته‌ها

طی مدت مورد بررسی تعداد ۵۲ بیمار با تشخیص حاملگی مولی مراجعه نمودند که فقط تعداد ۴۸ نمونه واجد شرایط وجود داشت. از این تعداد ۳۰ نفر (۶۲/۵ درصد) دارای حاملگی مولی و ۱۸ نفر (۳۷/۵ درصد) ۲۷/۱ تومورتروفوبلاستیک بودد. سن آنها ۸/۵±۲۷/۱ سال و نمای سن آنها ۲۰ تا ۲۵ سال بود.

جدول ۱ ـ توزیع مبتلایان به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی به تفکیک سن و نوع بیماری در بیمارستان شریعتی تهران طی سالهای ۷۶ـ۱۳۷۳

نوع بیماری / سن	حاملگی مولار	نئوپلاسم تروفوبلاستیک	جمع
۱۵ـ۱۹	۳ (۶/۲۵)	۵ (۱۰/۴)	۸ (۱۶/۷)
۲۰ـ۲۴	۱۵ (۳۱/۲۵)	۴ (۸/۳)	۱۹ (۳۹/۶)
۲۵ـ۲۹	۳ (۶/۲۵)	۴ (۸/۳)	۷ (۱۴/۶)
۳۰ـ۳۴	۳ (۶/۲۵)	۱ (۲/۱)	۴ (۸/۳)
۳۵ـ۳۹	۳ (۶/۲۵)	۲ (۴/۲)	۵ (۱۰/۴)
۴۰ و بیش از ۴۰	۳ (۶/۲۵)	۲ (۴/۲)	۵ (۱۰/۴)
جمع	۳۰ (۶۲/۵)	۱۸ (۳۷/۵)	۴۸ (۱۰۰)

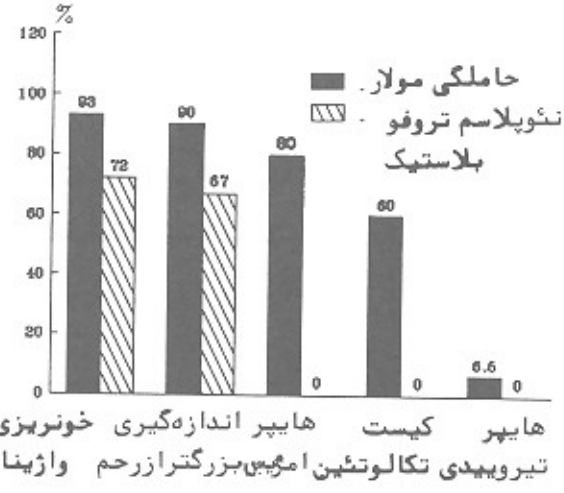
یافته‌های تحقیق نشان داد بیشترین موارد بیماری برای اولین بار حامله شده‌اند و بیشتر این افراد حاملگی مولی داشتند (جدول ۲).

جدول ۲ـ توزیع مبتلایان به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی بر حسب تعداد حاملگی و نوع بیماری در بیمارستان دکتر شریعتی تهران بین مهر ماه ۷۳ تا ۷۴

نوع بیماری / تعداد حاملگی	H.M	GTT
اول	۲۲ (۴۵/۹)	۱۳ (۲۷/۱)
دوم و سوم	۴ (۸/۳)	۳ (۶/۲)
چهارم و بیشتر	۴ (۸/۳)	۲ (۴/۲)
جمع	۳۰ (۶۲/۵)	۱۸ (۳۷/۵)

از سی نفر مبتلا به مول هیداتی فرم ۲۹ نفر (۹۶/۶ درصد) مول کامل و یک نفر (۳/۴درصد)مول ناقص داشتند. هم چنین از ۳۰ بیمار مبتلا به مول هیداتی فرم ۲۵ نفر (۸۳/۳درصد) دارای سونوگرافی مثبت و ۵ نفر (۱۶/۷ درصد) دارای سونوگرافی منفی بودند.

شایع ترین علامت بیماران با حاملگی مولی خون‌ریزی واژینال می‌باشد که در ۲۸ نفر (۹۳/۳درصد) موارد حاملگی مولی و در ۱۳ نفر (۷۲/۲ درصد) موارد نئوپلاسم تروفوبلاست دیده شد.



نمودار ۱ـ توزیع علایم بالینی بیماران مبتلابه بیماری تروفوبلاستیک حاملگی برحسب نوع بیماری در مراجعین به بیمارستان شریعتی از مهر ماه ۷۳ لغایت مهر ماه ۷۴

بیشترین نوع درمان به عمل آمده در بیماران با حاملگی مولی ساکشن کورتاژ بود که در ۲۶ نفر (۸۶/۷ درصد) انجام گرفت.

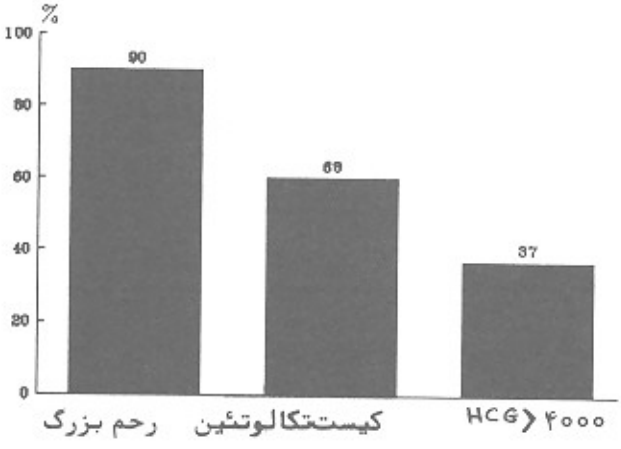
هیسترکتومی در۴ نفر (۱۳/۳درصد) و سه نفر از بیماران تحت درمان با شیمی درمانی به صورت پیش‌گیری همراه با هیسترکتومی قرار گرفتند.

جدول ۳ـ توزیع نوع درمان در مبتلایان به حاملگی مولی مراجعین به بیمارستان شریعتی در سالهای ۷۳ تا ۷۶

فراوانی / نوع درمان	تعداد	درصد
ساکشن کورتاژ	۲۶	۸۶/۷
هیسترکتومی	۴	۱۳/۳
شیمی درمانی به صورت پیش‌گیری	۳	۱۰

۲۷ نفر (۹۰درصد) از مبتلایان به مول هیداتی فرم رحم بزرگتر از سن حاملگی ، ۱۸نفر (۶۰درصد) کیست تکالوتئین و ۱۱ نفر (۳۶/۷درصد)میزان H.C.C سرم بیش از ۴۰۰۰۰ داشتند.

با داشتن هر کدام از علایم فوق بیمار جز گروه پرخطر قرار می‌گیرد.



نمودار ۲ ـ توزیع بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی بر حسب عوامل خطر

۲۸ نفر (۹۳/۳درصد) از بیماران مورد مطالعه پرخطر و۲نفر (۶/۷درصد) کم خطر بوده‌اند.

بررسی پاتولوژیک نشان داد از ۱۸ نفر مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک، ۱۲ نفر (۶۶/۷ درصد) مبتلا به مول هیداتی فرم و ۶ نفر (۳۳/۳درصد) کوریوکارسینوم داشتند.

از بین ۱۸ بیمار مبتلا به تومور تروفوبلاستیک ۲ موردر متاستاز واژن و ۱ مورد متاستاز به ریه مشاهده گردید.

جدول ۴- توزیع بیماران ۲ تروفوبلاستیک حاملگی بر حسب محل متاستاز در بیمارستان شریعتی از مهر سالهای ۷۳ تا ۷۶

محل متاستاز	نفر	درصد
واژن	۲	۱۱
ریه	۱	۵/۶
لگن	۱	۵/۶
۳	۱	۵/۶
بدون متاستاز	۱۳	۷۲/۲

۱۳نفر (۷۲/۲درصد) بیماران به دنبال حاملگی مولی ، ۲ نفر (۱۱ درصد) به دنبال حاملگی ترم و ۲ نفر به دنبال سقط قبلی دچار تومور تروفوبلاستیک شدند.

از ۱۸ بیمار مبتلا به تومور تروفوبلاستیک حاملگی ۱۱نفر در STAGE.IA ، ۲ نفر در STAGE.IB ، دو نفر در STAGE.IIA ، ۱ نفر در STAGE.IIIB و ۸ نفر از بیماران در STAGE.1 به عنوان اولین قدم شیمی درمانی تک دارویی (MXT) دریافت کردند و ۳ نفر از بیماران به علت امتیاز بالا در اولین قدم شیمی درمانی ترکیبی گرفتند.

بحث

از ۴۸ بیمار مورد بررسی، ۳۰ نفر (۶۲/۵ درصد) دارای حاملگی مولی و ۱۸ نفر (۳۷/۵ درصد) دارای تومور تروفوبلاستیک بودند. ۹۳/۵ درصد بیماران با حاملگی مولی و ۷۲ درصد بیماران با تومور تروفوبلاستیک خون ریزی واژینال داشتند. درمطالعه Goldstein همکاران طی سال ۱۹۹۴ برروی ۳۰۰ حاملگی مولی، ۹۷درصد بیماران خون ریزی واژینال داشتند (۱۱).

۹۰ درصد بیماران با حاملگی مولی و ۶۶/۵ درصد بیماران با تومور تروفوبلاستیک دارای اندازه رحم بزرگتر از حد طبیعی به علت تهاجم بافت مولی به دسیدوا و عروق مادری و تجمع خون و بافت مولی در رحم، اندازه رحم در نیمی از موارد بزرگتر از حد معمول است. اغلب بزرگی رحم با افزایش قابل ملاحظه H.C.G همراه است.

پراکلامپسی در اغلب موارد با اندازه بزرگتر از حد رحم و افزایش سطح H.C.G همراه می‌باشد امّا به ندرت منجر به تشنجات اکلامپتیک می‌گردد. پراکلامپسی در هیچ کدام از بیماران موردمطالعه دیده نشد که احتمالاً به علت کاربرد بیشتر سونوگرافی در مراحل اولیه و دقت بالای سونوگرافی در تشخیص است. براساس بررسی Hammond بر روی ۳۴۷ بیمار با حاملگی مولی در سال ۱۹۷۵، در ۲۷ درصد بیماران مورد مطالعه پراکلامپسی مشاهده گردید (۱۲).

اکثر بیماران در این مرکز با توجه به سن، دفعات زایمان پایین تخلیه با ساکشن کورتاژ شده‌اند، ۴۱ نفر (۱۳/۵ درصد) به عنوان اولین قدم هیسترکتومی گردیدند. شیمی درمانی به‌صورت پیش‌گیری به هنگام ساکشن کورتاژ یا هیسترکتومی مورد اختلاف نظر است. در مطالعه انجام گرفته ۳ نفر از بیماران با خطر بالا باتوجه به سن و اندازه رحم شیمی‌درمانی به صورت پیش‌گیری با (MTX) گرفتند.

درپژوهش Goldstein برای جلوگیری از پیشرفت بیماری دربیماران باخطر بالا از اکتیومایسین -D استفاده شد (۱۳).

۹۳/۵ درصد بیماران ما براساس داشتن یکی از معیارهای در گروه پرخطر قرار دارند. این نسبت به میزان گزارش شده توسط کتب مرجع (۴۱ درصد) (۳) نشان می‌دهد بیماران با حاملگی مولی بستری در این مرکز اکثراً در گروه پرخطر قرار دارند و از این نظر درمان و پی‌گیری این بیماران دقت به خصوصی را می‌طلبد.

احتمال تبدیل مول هیداتی فرم به تومور تروفوبلاستیک پایدار در گروه پرخطر ۳۵-۳۰ درصد است در حالی در این بیماران با ریسک پایین به میزان قابل توجهی پایین تر می‌باشد.

از بیماران مبتلا به تومور تروفوبلاستیک ۱۳ نفر بیماری محدود به رحم داشتند. این یافته پس از بررسی متاستاز (گرافی سینه ، سونوگرافی شکم و لگن ، اسکن مغز) به دست آمد. به این ترتیب ۱۳ نفر در Stag1 قرار داشتند. ۸ نفر از بیماران در Stage 1 عنوان اولین قدم شیمی درمانی تک دارویی (MTX) دریافت کردند.

براساس مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۴ مشخص شد که MTX برای انواع غیرمتاستاتیک و GTT متاستاتیک گروه خطر کم ، میزان بهبودی بالایی همراه دارد.

۳ نفر از بیماران به علت امتیاز به عنوان اولین قدم شیمی درمانی ترکیبی (EMA/CO) گرفتند.

در بررسی دیگر در سال ۱۹۸۶ ، ۹۶ درصد بیماران با GTT غیرمتاستاتیک و یا GTT متاستاتیک گروه کم‌خطر با رژیم (EMA/CO) بهبود یافتند. این رژیم در ۸۳ درصد بیماران گروه پرخطر و یا متاستاتیک بهبود بخش است. در حال حاضر رژیم به EMA/CO به عنوان درمان اولیه در بیماران متاستاتیک و پرخطر مطرح است(۳).

اغلب مطالعه‌ها بر روی رژیم درمانی تک دارویی MTX ورژیم چندداروی EMA/CO صورت‌پذیرفته است.

در بین نمونه‌های مورد بررسی، تعداد موارد مقاوم به درمان به نسبت زیاد است که احتمالاً به خاطر موارد ارجاعی از سایر مراکز که قبلاً درمان شده‌اند، می‌باشد.

براساس یافته‌های این مطالعه، بیماران گروه پرخطر بخش عمده‌ای را تشکیل می‌دهند (۹۳ درصد) که نسبت به میزان گزارش شده (۴۱ درصد) به طور قابل ملاحظه‌ای بالا می‌باشد و از این جهت انجام مطالعات آینده‌نگر با حجم بیشتر برای تعیین میزان بیماران گروه پرخطر و بررسی اتیولوژی آن لازم به نظر می‌رسد.

References:

1. Cummingham FG. Williams Obstetrics. 20th ed. New York : Applton & Lange; 1994: 540-553.
2. Burrow GN. Feeris Medical Complications during Pregnancy. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995: 551-553.
3. Berek JS. Novak's Textbook of Gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Willkins; 1996: 1263-1285.
4. Ryan KJ. Kistner's gynecology. 5th ed. Chicago: Year booK medical pubisher; 1990: 431-445.
5. Creasy RK. Maternal - Fetal Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994: 1137-1153.
6. Goldstein DP. Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasia, clinical principles of diagnosis & management. 1st ed. Vol 4. Philadelphia: WB Saunders; 1982: 221-232.
7. Habibi J. Cancer in Iran . Int Surg. 1971; 56: 13-14.
8. Javery H. Sajade H. Hidatidiform mole in southern Iran. Int J Gynecol Obstet. 1987; 15: 40-45.
۹- غفاری‌و. بررسی مول هیداتیدی‌فرم‌دربیمارستان میرزاکوچک خان . مجله دانشکده پزشکی تهران. ۱۳۶۶؛ ۴۵: ۳۹-۲۷.
10. Abeloh M. Klostasky J. Hidatidiform mole. Curent review of oncology. 1995; 102: 621.
11. Goldstein DP. Berkowitz RS. Gurrent managment of complete and partial moloc pregnancey. J Reprod Med. 1994; 39: 39-46.
12. Hammond CS. Tyrey CB. HM diagnosis, managment and long-term follow up to 347 patients. Obstet Gynecol. 1975; 45: 1-8.
13. Goldstein DP. Prevention of gestational trophoblostic disease by use of actinomycte in molar pregnancy. Obstes Gynecol. 1974; 43: 475-9.