

خطای تشخیصی در کوریوکارسینوما بعد از زایمان: گزارش یک مورد

دکتر لیلا موسوی سرشت^۱، دکتر زهره یوسفی^{۲*}، دکتر امیرحسین جعفریان^۳، دکتر لعیبا شیرین زاده^۱، دکتر نوشین باباپور^۱، دکتر فرشته بزومی^۴

۱. رزیدنت فلوشیپ انکولوژی زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استاد گروه زنان و مامایی، فلوشیپ انکولوژی زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. رزیدنت گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۸/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۰۸

خلاصه

مقدمه: کوریوکارسینوما به عنوان یکی از انواع نادر بیماری تروفوبلاستی بارداری با تظاهرات متنوع و گاهاً گمراه کننده می باشد. ظن بالینی پزشک و تشخیص به موقع می تواند حیات بخش باشد. هدف از این مطالعه، گزارش یک مورد خطای تشخیصی در کوریوکارسینوما بعد از زایمان است.

گزارش مورد: خانم ۲۵ ساله با خونریزی طولانی بعد از زایمان به بیمارستان یکی از شهرهای اطراف مشهد مراجعه کرد و علی رغم مراجعات مکرر به علت خونریزی و عدم توجه به علائم آزمایشگاهی و سونوگرافی و افزایش سطح β -hCG خون، تشخیص بیماری تروفوبلاستیک داده نشد که منجر به پارگی رحم شد و با پارگی رحم، متاستاز ریه و مغز به حالت اورژانس به بخش انکولوژی زنان در سال ۱۳۹۶ ارجاع شد و فعلاً تحت شیمی درمانی بدون انجام هیچ عمل جراحی است.

نتیجه گیری: در هر خانم در سنین باروری با خونریزی غیر طبیعی رحمی بعد از زایمان و همچنین خونریزی از ارگان های دیگر یا تشخیص متاستاز با علت نامشخص، احتمال کوریوکارسینوما باید مدنظر قرار گیرد.

کلمات کلیدی: بیماری تروفوبلاستیک حاملگی، خطای تشخیصی، خونریزی غیر طبیعی رحمی، خونریزی واژینال بعد از زایمان، کوریوکارسینوما

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهره یوسفی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۱۲۴۷۷؛ پست الکترونیک:

yousefiz@mums.ac.ir

مقدمه

کوریوکارسینوما، تومور تروفوبلاستی جفت، ۵٪ بیماری تروفوبلاستیک حاملگی را تشکیل می‌دهد. شیوع کوریوکارسینوما بعد از زایمان، با توجه به نادر بودن و تشخیص مشکل آن به‌طور دقیق تخمین زده نشده است. یک چهارم موارد کوریوکارسینوما به دنبال حاملگی ترم رخ می‌دهند (۱). میزان کوریوکارسینوما به دنبال حاملگی ترم، ۱ مورد در هر ۱/۶ میلیون حاملگی و حتی بیشتر گزارش شده است (۲). به دلیل تظاهرات متفاوت این بیماری، تشخیص کوریوکارسینوما هنوز به‌عنوان یک چالش بالینی باقی مانده است. برخلاف سایر سرطان‌ها، تشخیص این بدخیمی بیشتر بر اساس شرح حال، سابقه حاملگی قبلی، سطح β -hCG خون و یافته‌های بالینی، رادیولوژیکی مرتبط و ظن پزشک می‌باشد تا نمونه بافتی (۳). علی‌رغم تمام این دانسته‌ها، هنوز هم به‌طور گسترده‌ای تشخیص در مراحل پیشرفته و متاستاتیک بیماری گذاشته می‌شود که این امر می‌تواند با پیامدهای مرگ‌بار مادر همراه شود (۴، ۵). شایع‌ترین علائم بالینی بیماران به صورت خونریزی غیر طبیعی واژینال به‌ویژه بعد از زایمان است. متأسفانه در موارد خونریزی تأخیری، دیررس و مقاوم بعد از زایمان که بیشترین نمای تظاهر بیماری است، تشخیص این بدخیمی با تأخیر انجام می‌شود (۶). در مطالعه یوسفی و همکار (۲۰۰۵) تشخیص کوریوکارسینوما در مرحله چهارم بیماری با متاستاز مغز کبد و کلیه علی‌رغم چهار ماه خونریزی واژینال غیرطبیعی بعد از زایمان گزارش شد که خوشبختانه با درمان مناسب، بهبودی کامل حاصل شد (۷). هم‌چنین در مطالعه دیگر یوسفی و همکاران

(۲۰۱۴)، متاستاز کوریوکارسینوما به روده باریک در خانم ۳۴ ساله با شکایت خونریزی واژینال تا ۴۴ روز بعد از زایمان طبیعی علی‌رغم مراجعه مکرر تشخیص بیماری با تأخیر زیاد صورت گرفت و با تشخیص کوریوکارسینوما در مرحله چهارم بیماری در مرکز انکولوژی بستری شد که متأسفانه همزمان با شیمی درمانی روز هفتم به‌علت خونریزی فوت کرد (۸). توجه و اهمیت تشخیص بالینی به موقع کوریوکارسینوم بعد از زایمان و کاهش مرگ‌ومیر این مادران باید از اهداف متخصصین زنان و زایمان باشد. هدف از این مطالعه، گزارش یک مورد خطای تشخیصی در کوریوکارسینوما بعد از زایمان است.

معرفی بیمار

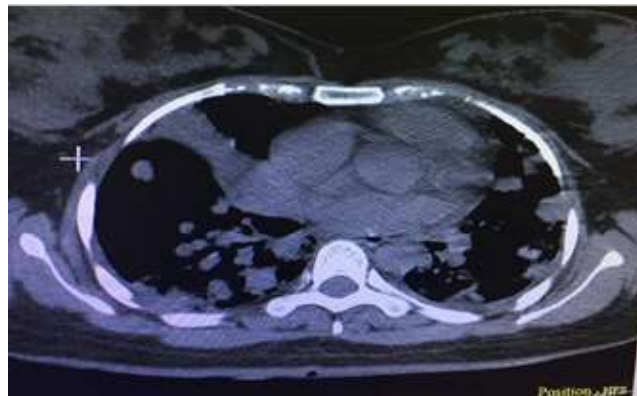
بیمار، خانمی ۲۵ ساله بود که با سابقه اولین حاملگی و زایمان طبیعی در ۶ ماه قبل، با دل‌درد شدید و تهوع و دیسترس تنفسی و سرگیجه به حالت اورژانس مراجعه کرده که در بدو مراجعه، فشارخون سیستولیک ۶ و تاکی‌کاردی ۱۳۰ داشت. در بررسی شکم، تندرست ژنرالیزه وجود داشت. در سونوگرافی، مایع آزاد فراوان داخل شکم همراه توده ۶ سانتی‌متری در داخل رحم گزارش شد. میزان هموگلوبین ۵/۵ گرم در دسی‌لیتر و سطح β -hCG، ۲۰۹ هزار واحد بود. در لاپاراتومی اورژانس، پارگی رحم در قسمت فوندوس رحم به ابعاد ۲ سانتی‌متری وجود داشت (شکل ۱). در ضمن حدود ۱/۵ لیتر خون در داخل شکم مشاهده شد. جراحی توسط متخصص انکولوژیست جراحی زنان با حفظ رحم و حذف ناحیه مبتلا به‌صورت موضعی انجام شد.



شکل ۱- جراحی برای حذف ناحیه مبتلا و تخلیه قسمت پارگی رحمی

در سابقه ایشان، بیمار ۳ ماه پس از زایمان به علت خونریزی غیر طبیعی کورتاژ شده که محصول بارداری گزارش شده بود. مجدداً یک ماه بعد به علت ادامه خونریزی و سونوگرافی مبنی بر بقایای حاملگی و میوم اینترامورال ۵-۶ سانتی متر و سطح β -hCG ۱۰۰ هزار واحد توسط پزشک دیگری کورتاژ می شود که این بار نیز دسیدوای خونریزی دهنده نکروتیک گزارش می شود. به دلیل ادامه خونریزی و افزایش سطح β -hCG، سونوگرافی توسط متخصص سوم برای ایشان درخواست

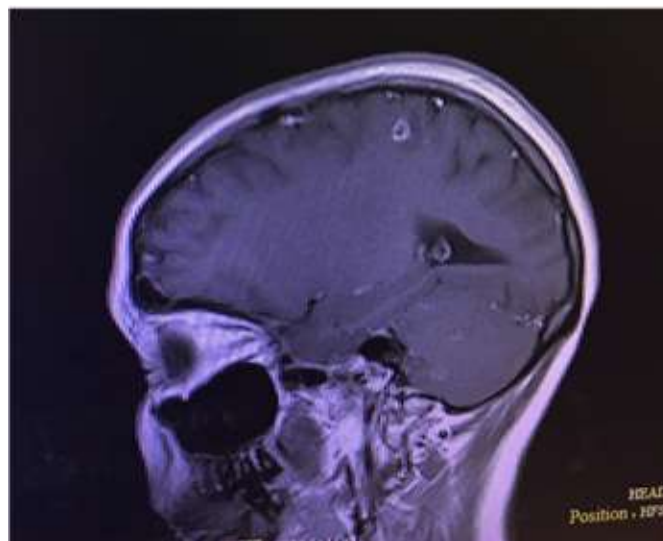
می شود که توده ای 44×54 میلی متری با نفوذ به میومتر و اثر فشاری در آندومتر و تشخیص سونوگرافی جفت یکی شده با میومتر، گزارش شد. بیمار به صورت اورژانسی با تشخیص خونریزی داخل شکمی به کلینیک انکولوژی زنان دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۳۹۶ ارجاع می شود. بعد از عمل جراحی در بررسی انجام شده حداقل ۱۵ ندول متاستاتیک در رادیوگرافی ریه و ۳۰ ندول در سی تی اسکن ریه گزارش شد (شکل ۲).



شکل ۲- سی تی اسکن ریه با ندول های متعدد متاستاتیک

سی تی اسکن لگن و شکم نیز تهاجم میومتر گزارش شد. همچنین سه ندول متاستاتیک در لوب پاریتال و

مخچه در MRI مغز مشخص شد (شکل ۳).



شکل ۳- BRAIN MRI با ندول های متاستاتیک در لوب پاریتال و مخچه

پاسخ آسیب شناسی، ضایعه رحمی کوریوکارسینوما گزارش شد (شکل ۴).



شکل ۴- آسیب‌شناسی ضایعه رحمی مبنی بر کوریوکارسینوما و انوازیون به میومتر: سلول‌های سیتو و سنسیتوتروفوبلاست با در هم ریختگی شدید و نکروز وسیع و شدید (فلش زرد عضله، فلش سبز تومور، ستاره نکرور)

بالینی، تعیین کننده حیات در این موارد خواهد بود؛ چراکه هنوز هم تشخیص در مراحل پیشرفته و با پیش‌آگهی بد داده می‌شود (۹). در بیمار فوق‌علی‌رغم افزایش مکرر سطح β -hCG به دلیل یافته‌های اشتباه در سونوگرافی و عدم تشخیص مناسب، کورتاژ مکرر انجام شده است. نمای سونوگرافی رحم در کوریوکارسینوم باید از بقایای حاملگی، فیبروم و آدنومیوز افتراق داده شود (۶). اگرچه سونوگرافی کالر داپلر و افزایش و اسکولاریتی میومتر نیز می‌تواند کمک کننده باشد. تهاجم تروفوبلاست به عروق خونی، ترومبوز، انوریسم عروقی و انفارکتوس متعدد منجر به پارگی خودبه‌خودی رحم و خونریزی داخل شکمی می‌شود (۱۰). گزارشاتی از پارگی رحم آمده است که در آن زمان نیز برای بیمار حذف موضعی ضایعه انجام گرفته است، ولی در اکثر گزارشات هیستریکتومی انجام شده است (۱۱). همچنین در گزارش اکسای و همکاران (۲۰۱۱) با جراحی هیستریکتومی به‌علت نکروز رحمی در سیر شیمی‌درمانی، بیمار نجات یافته بود (۱۲). در مطالعه یوسفی و همکار (۲۰۰۵)، بیمار با خونریزی غیرطبیعی واژینال بعد از زایمان و تشخیص کوریوکارسینوما با متاستاز مغز کبد و کلیه گزارش با درمان پرتودرمانی و شیمی‌درمانی بهبود یافت (۷)، اگرچه درمان بیمار دیگر کوریوکارسینوم با متاستاز به روده باریک موفقیت‌آمیز نبود (۸).

درمان بیماری بر اساس مرحله بیماری و سیستم نمره‌بندی سازمان جهانی بهداشت با شیمی‌درمانی است. در مطالعه حاضر شیمی‌درمانی چند دارویی EMA-

با توجه به مرحله ۴ بیماری، شیمی‌درمانی ترکیبی رژیم EMA-CO (اتوپوساید، متوتروکسات، اکتینومایسین و سیکلوفسفاماید و وینکریستین به روش تزریق وریدی در روز اول، با داروی اتوپوساید به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع بدن، متوتروکسات به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع بدن به‌صورت وریدی یکجا و ۲۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع بدن در عرض ۱۲ ساعت وریدی و اکتینومایسین نیم میلی‌گرم به‌صورت تزریق مستقیم وریدی و در روز دوم اتوپوساید به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع بدن و اکتینومایسین نیم میلی‌گرم و اسید فولینیک ۱۵ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت تا ۴۸ ساعت تجویز شد. سپس در روز هشتم آمپول سیکلوفسفاماید ۶۰۰ میلی‌گرم بر متر مربع بدن و ویال وینکریستین ۱ میلی‌گرم بر متر مربع بدن تزریق می‌شد. این ترکیبات هر هفته تا منفی شدن سطح β -hCG تکرار می‌شد، در ضمن در ابتدای تشخیص بیماری قبل از شروع شیمی‌درمانی، پرتودرمانی مغزی به میزان ۳۰۰۰ گری نیز تجویز گردید. پس از ۵ دوره درمان، سطح β -hCG منفی شد، ولی دو دوره اضافه شیمی‌درمانی نیز تجویز شد و بیمار در حال حاضر تحت پیگیری دوره‌ای بیماری تروفوبلاستیک حاملگی می‌باشد. این گزارش با کسب اجازه بیمار انجام شده است.

بحث

کوریوکارسینوما جفتی، احتمالاً محتمل‌ترین علت بیماری متاستاتیک بعد از حاملگی ترم در نظر گرفته می‌شود. ادامه خونریزی بعد از زایمان به‌ویژه وجود یا افزایش سطوح β -hCG کمک کننده است. ظن

باشد، هدف از گزارش بیمار مورد نظر، دقت و توجه متخصصین زنان در تشخیص بالینی به موقع کوریوکارسینوم بعد از زایمان و کاهش مرگومیر این مادران است. پیشنهاد می‌شود در موارد خونریزی تأخیری و مقاوم بعد از زایمان، سطح β -hCG اندازه‌گیری شود. همچنین توصیه می‌شود در تشخیص افتراقی هر خانمی در سن باروری با خونریزی از هر ارگانی یا علائم غیر قابل توجیه سیستمیک یا علائم متاستاتیک با علت اولیه نامشخص، تشخیص احتمالی کوریوکارسینوما مدنظر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

در تشخیص افتراقی خونریزی غیر طبیعی رحمی در سنین باروری با احتمال بیماری تروفوبلاستیک حاملگی با رویکرد مناسب درمانی، می‌توان از خطای تشخیصی پیشگیری کرد.

CO شروع شد. بقای بیمار حتی در متاستاز مغزی و کبدی تا ۷۰٪ و گاهی معادل افراد عادی است (۱۳). پاسخ بالینی ۱۰۰٪ نیز همراه با حفظ باروری برای کوریوکارسینوما در سال‌های اخیر گزارش شده است (۱۴). در مطالعه ۲۸ ساله در مرکز بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی در انگلستان، شکایت بیشتر بیماران در بدو مراجعه خونریزی غیر طبیعی واژینال بود و علی‌رغم اینکه اکثریت بیماران تحت مراقبت متخصصین زنان بودند، ولی تأخیر تشخیص منجر به پیشرفت ضایعه و پاسخ نامناسب به درمان شده بود. لذا تأکید شد که حتماً پزشکان متخصص زنان، بیماری تروفوبلاستیک حاملگی را در هر شرایطی در تشخیص افتراقی خونریزی‌های غیر طبیعی در زنان مدنظر قرار دهند (۱۵).

با توجه به ویژگی تقریباً منحصر به فرد کوریوکارسینوم که علی‌رغم وضعیت پیشرفته بیماری، همچنان قابلیت درمان قطعی دارد و بیمار می‌تواند زندگی طبیعی داشته

منابع

1. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol* 2017; 144(1):200-7.
2. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(6):531-9.
3. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376(9742):717-29.
4. Mangla M, Singla D, Kaur H, Sharma S. Unusual clinical presentations of choriocarcinoma: a systematic review of case reports. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(1):1-8.
5. Yousefi Z, Shirinzadeh L, Farazestanian M, Jafarian AH, Jalali R. Choriocarcinoma after caesarian section: case report. *Tehran Univ Med J* 2017; 74(11):823-7.
6. Allias F, Bolze PA, Gaillot-Durand L, Devouassoux-Shisheboran M. Gestational trophoblastic disease. *Ann Pathol* 2014; 34(6):434-47.
7. Yousefi Z, Homaei F. Gestational trophoblastic disease with metastasis to kidney: case report. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2005; 8(3):152-7. (Persian).
8. Yousefi Z, Rashidi Fakari F. Postpartum hemorrhage as the first manifestation of choriocarcinoma: a case report. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(91):21-5. (Persian).
9. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, Kennedy AM, Elsayes KM, Olpin JD, et al. Gestational trophoblastic disease: clinical and imaging features. *Radiographics* 2017; 37(2):681-700.
10. Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. *Curr Oncol Rep* 2014; 16(11):408.
11. May T, Goldstein DP, Berkowitz RS. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. *Chemother Res Pract* 2011; 2011:806256.
12. Xie C, Zheng L, Li ZY, Zhao X. Spontaneous uterine perforation of choriocarcinoma with negative beta-human chorionic gonadotropin after chemotherapy. *Med Princ Pract* 2011; 20(6):570-3.
13. Korbel M, Sufliarsky J, Danihel L, Vojtassak J, Niznanska Z. Results of gestational trophoblastic neoplasia treatment in the Slovak Republic in the years from 1993 to 2012. *Ceska Gynekol* 2016; 81(1):6-13.
14. Niemann I, Vejerslev LO, Froding L, Blaakaer J, Maroun LL, Hansen ES, et al. Gestational trophoblastic diseases - clinical guidelines for diagnosis, treatment, follow-up, and counselling. *Dan Med J* 2015; 62(11):A5082.
15. Nugent D, Hassadia A, Everard J, Hancock BW, Tidy JA. Postpartum choriocarcinoma presentation, management and survival. *J Reprod Med* 2006; 51(10):819-24.