

تدبير السرطان البشري الحولي ومتابعته في مستشفى التوليد الجامعي بدمشق*

صلاح شيخة***

محمود سببوسب**

الملخص

هدف الدراسة: هدفت هذه الدراسة إلى معالجة حالات السرطان البشري الحولي ببروتوكولات المعالجة الكيماوية المطبقة عالمياً، ودراسة نتائج المعالجة، بغية التأكيد على الالتزام بها (بعد إثبات نجاعتها) والابتعاد عن المعالجات العشوائية أو الناقصة التي تسيء للإذار.

المریضات والطرائق: هي دراسة مستقبلية أجريت على حالات السرطان البشري الحولي المثبتة بالتشريح المرضي التي قبلت للمعالجة الكيماوية في شعبة أمراض الطبقة الاغذائية في مستشفى التوليد الجامعي بدمشق ما بين 2007/7/1 و 2009/7/1. بعد دراسة العوامل الإذارية المختلفة لكل مریضة صنفت المریضات حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) إلى فئتين: منخفضة الخطورة وعالية الخطورة. عولجت مریضات الفئة منخفضة الخطورة بالميتوتركسات MTX مع حمض الفولينيک، أمّا مریضات الفئة عالية الخطورة فعولجن ببروتوكول EMA-CO. النتائج: بلغ عدد مریضات الدراسة تسع مریضات، وضع تشخيص السرطان البشري الحولي بالتشريح المرضي للرحم المستأصل في أربع منها (44.4%) وللمجروفات الرحمية في ثلاث منها (33.3%) وبالخرعة من انتقال مهبلي في حالتين (22.2%). كان العمر الوسطي للمریضات 32.3 سنة (تراوح بين 20-51)، وكلهن ولودات عدا واحدة ومعدل الولادات لديهن 4.8.

* أعد البحث في سياق رسالة الدكتوراه للطالب محمود سببوسب بإشراف الأستاذ الدكتور صلاح شيخة.
** قسم التوليد - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.
*** أستاذ- قسم التوليد - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

كان السرطان البشري الحلي تالياً لرحى عدارية في أربع حالات (44.4 %)، وتالياً لحمل في تمامه في ثلاث حالات (33.3%)، وتالياً لإسقاط في حالتين (22.2%). كانت هناك انتقالات رئوية في ثماني حالات (88.9%) وانتقالات دماغية في حالتين (22.2%) وانتقالات مهبليّة في حالتين (22.2%). صنفت ثلاث مريضات (33.3%) في الفئة منخفضة الخطورة، وست مريضات (66.7%) في الفئة عالية الخطورة. تم البدء بالمعالجة الكيماوية كعلاج أولي عند خمس مريضات (55.6%)، وعند أربع مريضات (44.4%) كعلاج تال لاستئصال الرحم سبق أن أجري في مستشفيات أخرى، وقد أجرينا استئصال الرحم لثلاث مريضات (33.3%) بعد حصول المقاومة على العلاج الكيماوي البدئي، وأعطيت مريضتا الانتقالات الدماغية معالجة شعاعية. كان متوسط مدة المعالجة والمتابعة 19.3 شهراً (تراوح بين 4-24)، وتحقق الهجوع عند ثماني مريضات (88.9%)، في حين حصلت حالة وفاة واحدة (11.1%). الخلاصة: إن السرطان البشري الحلي قابل للشفاء ببروتوكولات المعالجة الكيماوية الحديثة، مع اللجوء إلى الجراحة والأشعة في حالات خاصة، على الرغم من النسبة العالية لإمكانية حدوث الانتقالات ولاسيما الرئوية.

Management and Follow-up of Choriocarcinoma in the Maternity Hospital – Damascus University

Mahmoud Sabsoub*

Salah Shikha**

Abstract

Objective: This study aims to treat all cases of choriocarcinoma using the national chemotherapy courses, and analyzing the results of treatment to assure that we are confirmed by the course (after proving its affectivity) and to avoid missed and unorganized treatments, which worsen the prognosis.

Patients and methods: Our study is a prospective study. The study elects all choriocarcinoma cases that are proved by pathology and accepted for chemotherapy in the Gestational Trophoblastic Disease department in the Maternity hospital-Damascus university within the period from 1/7/2007 to 1/7/2009.

After studying the different risk factors and using WHO (world health organization) classification patients were divided to two groups: low-risk group and high-risk group.

The low risk group has been treated by MTX (Methotrexat) and calcium folinate (folinic acid), the high-risk group treated by EMA-CO protocol.

Results: The total number of cases was nine; diagnosis was confirmed by pathology, the specimens obtained in four cases (44.4%) from the uterus after hysterectomy, in three cases (33.3%) from the endometrial curettage, in two cases (22.2%) from a biopsy of vaginal metastases.

Mean ages of patients was 32.3 years (range, 20-51 years), all of them were multipara except one, mean parity number was 4.8.

* Dept. of Gynaecology, Faculty of Medicine, Damascus University.

** Prof. Dept. of Gynaecology, Faculty of Medicine, Damascus University.

Choriocarcinoma has been observed after hydatidiform mole in four cases (44.4 %), after term pregnancy in three cases (33.3 %) and after abortions in two cases (22.2 %). Pulmonary metastases were found in eight cases (88.9 %), two cases (22.2 %) had brain metastases, and also two cases (22.2 %) had vaginal metastases. Three cases have been classified (33.3 %) in low-risk group, and the other six (66.7 %) in high-risk group. First-line chemotherapy has been given to five patients (55.6 %) and adjuvant chemotherapy to four patients (44.4 %) after primary hysterectomy in other hospitals, and we have done hysterectomy for three patients after resistance to first-line chemotherapy. Radiotherapy has been given to the two patients of cerebral metastases. The average of treatment and follow-up was 19.3 months (range, 4-24 months) Remission has been obtained in eight patients (88.9%) and one patient died (11.1 %)

Conclusion: Choriocarcinoma is curable with current chemotherapy regimens, optimal surgery and radiotherapy for selected cases in spite of high metastases probability, especially to the pulmonary system.

Key words : choriocarcinoma, chemotherapy.

مقدمة:

إن تعبير (أمراض الطبقة الاغتذائية الحملية) Gestational Trophoblastic Diseases (GTDs) يستخدم للحالات السريرية التي تنشأ على حساب الخلايا الاغتذائية المشيمية (الأرومة الغازية) Trophoblast

وتتضمن مجموعة من الأفات هي حسب منظمة الصحة العالمية (WHO) (1-2):

- الرحي العدارية Hydatidiform mole (التامة و الجزئية)

- أورام الطبقة الاغتذائية الحملية Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN) الرحي الغازية Invasive mole والسرطان البشري الحملية (الظهاروم المشيميائي)

Choriocarcinoma والورم الناشئ في موضع المشيمة Placental-site tumor

إن النسبة الحقيقية لحدوث السرطان البشري الحملية غير دقيقة لأن معظم التقارير تعتمد على دراسات أجريت في المشافي وليس على المجتمع ككل (3-4).

وقد بينت الدراسات العالمية أن نسبة حدوث GTN تختلف بشكل واسع بين أنحاء العالم (4-5) وهي أكثر شيوعاً في آسيا (3) (1/2500 حمل) عنها في أوروبا و أمريكا (1/40000 حمل) (4-6) وهي شائعة في الشرق الأوسط دون وجود إحصاءات دقيقة (7) ويعتقد أن نسبة حدوث السرطان البشري الحملية بمعدل وسطي هي 100000/2.4 حمل (3-8).

وتتميز هذه الأمراض : بإمكانية التشخيص المبكر، واعتماد β -hCG كمسعر ورمي

ونوعي وحساسية الحالات الخبيثة منها للمعالجة الكيماوية (9-10-11-12-13)

تنتشر أمراض الطبقة الاغتذائية الحملية بشكل رئيسي بالطريق الدموي (14) حيث تتطلق الخلية المغذية من مكان الورم البدئي (الرحم) إلى الدوران الرئوي ومن ثم إلى الدوران الجهازية من أجل تشكيل التوضعات الانتقالية في الحوض مع وجود توضعات أخرى خارج الحوض أو عدم وجودها ويمكن للانتقالات أن تكتشف بعد الحمل مباشرة أو بعد سنوات كثيرة (15).

إن المعالجة البدئية للرحى العذارية هي إفراغ الرحم بالميمص (vacuum curettage) والمعالجة الكيماوية هي الأساس في تدبير الرحم الغازية والسرطان البشري الحمل، ويلجأ إلى المعالجة الشعاعية أو الجراحية كعلاج إضافي في بعض الحالات (8-16)

اقترحت منظمة الصحة العالمية WHO نظاماً رقمياً إنذارياً يعكس درجة خطورة الآفة ويساعد في تقرير المعالجة الكيماوية المناسبة للمريضة ويمكن أن يتنبأ باحتمال حدوث المقاومة الدوائية للمعالجة الكيماوية (1-2). وبناء عليه تصنف المريضات إلى فئتين: منخفضة الخطورة (6 نقاط أو أقل) وعالية الخطورة (7 نقاط أو أكثر) وتعالج كل فئة بروتوكولات خاصة.

* أهمية البحث وأهدافه:

- 1- شيوع آفات الطبقة الاغتذائية في سورية
- 2- العمل على تطوير شعبة أمراض الطبقة الاغتذائية في مستشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق التي تعد مركزاً رائداً على مستوى القطر في هذا المجال .
- 3- معالجة حالات السرطان البشري بتطبيق أحدث البروتوكولات والخطط العلاجية المطبقة عالمياً، ودراسة نتائج المعالجة بغية التأكيد على الالتزام بها (بعد إثبات نجاعتها) والابتعاد عن المعالجات العشوائية أو الناقصة التي تسيء للإنذار . خاصة إذا أخذنا بالحسبان الحساسية الجيدة لهذه الآفات تجاه المعالجة الكيماوية والعوامل الإنذارية المعروفة بشكل جيد، وإمكانية متابعة هذه الآفات بالمعايير الدقيقة للβ-hCG.

* العينة وأسلوب الدراسة:

دراسة مستقبلية Prospective على جميع حالات السرطان البشري الحمل المثبتة بالتشريح المرضي والتي قبلت في شعبة أمراض الطبقة الاغتذائية الحملية ما بين 2007/7/1 و 2009/7/1 وقد بلغ عدد هؤلاء المريضات تسع مريضات تم تقييمهن من حيث العوامل الإنذارية ومعالجتهن ومتابعتهن طيلة مدة الدراسة، فبعد وضع

التشخيص أخذت القصة الولادية لكل حالة وأجري لها فحص سريري وحوضي ومعايرة β -hCG بالمصل وفحوص دموية كاملة مع الوظيفة الكلوية والكبدية والدرقية، وأجري تصوير بالإيكو للبطن بكامله وأجريت صورة شعاعية للصدر، وأجري تصوير طبقي محوري (CT) للرأس والصدر والبطن والحوض، حتى تمكنا من تشخيص الانتقالات وتحديد أماكنها وعددها وأقطارها، وبعد ذلك قيمت المريضات حسب الجدول الإنذاري المعتمد من قبل منظمة الصحة العالمية WHO (1-2) وبناء عليه صنفت ثلاث حالات (33.3%) في الفئة منخفضة الخطورة (6 نقاط أو أقل)، وست حالات (66.7%) في الفئة عالية الخطورة (7 نقاط أو أكثر).

تم البدء بالمعالجة الكيماوية كعلاج أولي عند خمس مريضات (55.6%) وعند أربع مريضات (44.4%) كعلاج نال لاستئصال الرحم حيث قبلت بعد استئصال الرحم في مستشفيات أخرى

عالجنا مريضات الفئة منخفضة الخطورة بالميتوتركسات MTX مع حمض الفولينيك كما يأتي:

اليوم الأول	MTX	35ملغ/م ²	حقن عضلي	12 ظهراً
اليوم الثاني	C. F	6 ملغ	حقن عضلي	6 مساءً
اليوم الثالث	MTX	35ملغ/م ²	حقن عضلي	12 ظهراً
اليوم الرابع	C. F	6 ملغ	حقن عضلي	6 مساءً
اليوم الخامس	MTX	35ملغ/م ²	حقن عضلي	12 ظهراً
اليوم السادس	C. F	6 ملغ	حقن عضلي	6 مساءً
اليوم السابع	MTX	35ملغ/م ²	حقن عضلي	12 ظهراً
اليوم الثامن	C. F	6 ملغ	حقن عضلي	6 مساءً

C. F = Calcium folinate

ميتوتركسات = MTX

مع تكرار الشوط بعد راحة سبعة أيام أو أكثر حتى شفاء الأغشية المخاطية وعودة الفحوص الدموية للحدود الطبيعية واستمرت المعالجة حتى ثلاثة أشواط بعد سلبية β -hCG.

وعالجنا مريضات الفئة عالية الخطورة (ست مريضات 66.7%) بمشاركة عدة أدوية كيميائية ضمن بروتوكول (EMA-CO) كما يلي:

الشوط EMA

اليوم الأول	11.30 ظهرا	Etop.	100 ملغ / م ²	تنقيط ضمن 200 مل سيروم / نصف ساعة
	11.30 ظهرا	Act-D	0.5 ملغ	وريدي
	12 ظهرا	MTX	100 ملغ / م ²	وريدي
	12 ظهرا	MTX	200 ملغ / م ²	تنقيط ضمن ليتر سيروم / 12 ساعة
اليوم الثاني	12 ظهرا	Act-D	0.5 ملغ	وريدي
		Etop.	100 ملغ / م ²	تنقيط ضمن 200 مل سيروم / نصف ساعة
	12 ظهرا	C. F	15 ملغ	عضلي أو فموي
	12 ليلا	C. F	15 ملغ	عضلي أو فموي
اليوم الثالث	12 ظهرا	C. F	15 ملغ	عضلي أو فموي
	12 ليلا	C. F	15 ملغ	عضلي أو فموي

الشوط CO

اليوم التاسع	بزل CSF وحقن MTX 12.5 ملغ ضمنه	VNC Cyclo	1 ملغ / م ² 600 ملغ / م ²	وريدي تنقيط ضمن 250 مل سيروم / نصف ساعة
--------------	--------------------------------------	--------------	----------------------------------------------------	--------------------------------------------

مع تكرار الشوط بعد راحة سبعة أيام أو أكثر حتى شفاء الأغشية المخاطية وعودة
الفحوص الدموية للحدود الطبيعية واستمرت المعالجة حتى أربعة أشواط بعد سلبية β -
hCG.

تابعنا المريضات طيلة مدى المعالجة:

- سريريًا (الأعراض والعلامات النسائية و أعراض و علامات الانتقالات)
 - مخبريًا (معايرة β -hCG قبل كل شوط علاجي)
 - شعاعياً (إيكو للبطن والحوض، وصورة صدر، و CT للرأس والصدر والبطن
والحوض لمعرفة وجود نقائل أو عدم وجود في مختلف أنحاء الجسم، وتكرار إيكو
البطن والحوض مع بداية كل شوط علاجي، وتكرار صورة الصدر كل شوطين و CT
عند حدوث المقاومة أو عند الشك بحصول انتقالات جديدة)
- بعد إنهاء معالجة السرطان البشري الحمل كانت هناك فترة متابعة مدة سنة على
الأقل حتى الحصول على ثلاثة معايير طبيعية ل β -hCG بشكل أسبوعي في البداية،
ثم كل أسبوعين ثم كل شهر، و أجري فحص نسائي كل شهر في أول ثلاثة أشهر، ثم
كل ثلاثة أشهر، وأجريت صورة صدر مع كل فحص نسائي .

* النتائج:

وضع تشخيص السرطان البشري الحمل بالتشريح المرضي للرحم المستأصل في
أربع حالات (44.4%)، وللمجروفات الرحمية في ثلاث حالات (33.3%)، وبالخزعة
من انتقال مهبل في حالتين (22.2%)، (تم ذلك خارج مشفانا ونحن نحذر من هذا
الإجراء لأنه قد يسبب نزفاً غزيراً يهدد حياة المريضة) ، كان العمر الوسطي لهذه
الحالات 32.3 سنة (تراوح بين 20-51 سنة) وكانت المريضات كلهن ولودات عدا واحدة،
وكان معدل الولادات 4.8 ولادة.

وكان السرطان البشري الحمل تالياً لرحى عدارية في أربع حالات (44.4%) وتالياً
لحمل في تمامه في ثلاث حالات (33.3%) وتالياً لإسقاط غير رحوي في حالتين
(22.2%)

لوحظ وجود انتقالات رئوية عند ثماني مريضات من التسع (88.9%) عند التقييم الأولي، وانتقال مهبلي في حالتين (22.2%) وانتقال دماغي في حالتين (22.2%)، وقد اجتمع الانتقال الدماغي مع عدة انتقالات رئوية، وانتقال مهبلي في مريضة واحدة. لوحظ وجود كيسات لوتئينية في ثلاث حالات (33.3%) كانت ثنائية الجانب ومتعددة في كل مبيض، وبلغ القطر الإجمالي للكيسات في المبيض الواحد (6-12سم). كان مستوى β -hCG عند وضع التشخيص: أقل من 1000 وحدة في حالة واحدة (11.1%) وبين 1000-10000 وحدة في أربع حالات (44.4%) وبين 10000-100000 وحدة في ثلاث حالات (33.3%)، وأكثر من 100000 وحدة في حالة واحدة (11.1%).

حولت مريضتان من الفئة منخفضة الخطورة إلى الفئة عالية الخطورة بسبب المقاومة الدوائية حيث وضعتا على بروتوكول EMA-CO وأبدتا استجابة جيدة للعلاج ووصلتا إلى الهجوع.

أجري استئصال الرحم بعد أربعة أشواط من المعالجة الكيماوية في ثلاث حالات (60%) من الحالات الخمس اللواتي طبقت لهن المعالجة الكيماوية بشكل بدئي بسبب المقاومة الدوائية، وتوبعت المعالجة الكيماوية بدواء السيزبلائين ضمن بروتوكول (VMC)، وأعطيت مريضتا الانتقالات الدماغية معالجة شعاعية (200 راد/يوم خمسة أيام كررت ثلاث مرات أي 3000 راد) ووصلت هذه الحالات كلها إلى الهجوع ماعدا حالة واحدة، وفيها انقطعت المريضة عن المعالجة ولم تتابع ولكن أعيد قبولها في المشفى في المرحلة النهائية للمرض، وحدثت الوفاة خلال 18 شهراً من التشخيص، وهي حالة الوفاة الوحيدة في الدراسة. وكان متوسط مدة المتابعة لمريضات الدراسة 19.3 شهراً (تراوحت بين 4-21 شهراً) والجدول التالي يلخص النتائج السابقة:

الحمل السابق للحالة	رحى عدارية (4 حالات) 44.4%	حمل بتمامه (3 حالات) 33.3%	إسقاط غير رحوي (حالتين) 22.2%
الانتقالات	رئوية (8 حالات) 88.9%	مهبلية (حالتين) 22.2%	دماغية (حالتين) 22.2%
التصنيف حسب WHO	منخفض الخطورة (3 حالات) 33.3%	عالي الخطورة (6 حالات) 66.7%	
معالجة جراحية (استئصال الرحم)	قبل البدء بالمعالجة الكيماوية (4 حالات) 44.4%	بعد حصول المقاومة الدوائية (3 حالات) 33.3%	
معالجة شعاعية	حالتين (انتقالات دماغية) 22.2%		
النتيجة النهائية للعلاج	هجوع تام (8 حالات) 88.9%	نكس ووفاء (حالة واحدة) 11.1%	

* المناقشة:

عرف Hertig أمراض الطبقة الاغتذائية الحملية GTDs على أنها (أول سرطان خلقه الله وعالجه الإنسان)، وبعد النجاح الذي تحقق في معالجة حالات Li et al عام 1956 حصل تطور عظيم في مقارنة هذا النوع من الأمراض، وشهد تدبير GTDs تطوراً ملحوظاً، وأُنشئت مراكز عالمية متخصصة في دراسة هذه الآفات و تدبيرها (Charring cross – Sheffield) وقد لوحظ أن آفات الطبقة الاغتذائية الحملية من أحسن الأورام إنذاراً بسبب حساسيتها الجيدة للأدوية المضادة للسرطان وإمكانية استخدام (β -hCG) كمسعر دقيق لمتابعتها فضلاً عن معرفة عوامل الخطورة المختلفة التي تؤثر في الإنذار.

وأمكن تحقيق نسب شفاء عالية من هذه الأمراض (17) التي قد تصل حسب أغلب الدراسات إلى 100% في الحالات منخفضة الخطورة ونحو 75% في الحالات عالية الخطورة (18).

إن 50% من حالات السرطان البشري الحملي تكون تالية لحمل رحوي، و 22% تالية لحمل بتمامه، و 25% تالية لإسقاط، و 3% تالية لحمل هاجر (6-19). وفي مجموعة الدراسة كان السرطان البشري الحملي تالياً لرحى عدارية في أربع حالات (44.4%)، وتالياً لحمل في تمامه في ثلاث حالات (33.3%)، وتالياً لإسقاط غير رحوي في حالتين (22.2%).

إن النزف التناسلي هو العرض الرئيسي والأكثر تواتراً للسرطان البشري الحملي، ويكون مصدره الرحم إذا كان ناجماً عن آفة موضعة في جوف الرحم أو جداره. وقد ينجم عن انتقالات عنقية أو مهبلية. وتختلف كمية النزف من حالة إلى أخرى من نزف خفيف متردد إلى نزف صاعق يهدد الحياة. وقد يكون النزف الصاعق باتجاه جوف البطن في حال كان الورم مخترقاً لجدار الرحم وأدى إلى انتقابه، وقد وجد هذا العرض في ثلاث حالات فقط من مجموعتنا (33.3%). ويتظاهر السرطان البشري

الحلمي بأعراض الانتقالات في 40% من الحالات (11)، والانتقالات إلى الرئة والمهبل هي الأكثر شيوعاً، تليها الانتقالات إلى الكبد والدماغ والكلية والطحال والجهاز الهضمي. لوحظ وجود انتقالات رئوية عند ثماني مريضات من التسع (88.9%) عند التقييم الأولي، وانتقال مهبلي في حالتين (22.2%)، وانتقال دماغي في حالتين (22.2%) وقد اجتمع الانتقال الدماغي مع عدة انتقالات رئوية وانتقال مهبلي في مريضة واحدة .

ولمكان الانتقالات علاقة وثيقة بالإندار (فهو سيئ في الانتقالات الدماغية و الكبدية) وهذا ملاحظناه عند مريضات الدراسة فقد حصلت المقاومة الدوائية واضطربنا لاستئصال الرحم والأشعة أحياناً للسيطرة على المرض، كما أن هناك علاقة بين وجود الانتقالات وإمكانية حدوث النكس حيث لوحظ أن نسبة النكس 2% في الآفات اللابنتالية و 26% في الآفات الانتقالية (20). يمكن أن تحدث ضخامة مبيضين ثنائية الجانب ناجمة عن تشكل الكيسات اللوتينية عندما تكون مستويات β -hGG أعلى من مئة ألف ملي وحدة/مل، يلاحظ ذلك بنسبة 25-30% من حالات GTDs ، وعموما فإنها تتراجع بشكل عفوي بعد تفريغ الرحم أو بعد استئصاله (21-22) وفي مجموعة الدراسة لوحظ وجود كيسات لوتينية في ثلاث حالات (33.3%) كانت ثنائية الجانب ومتعددة في كل مبيض، وبلغ القطر الإجمالي للكيسات في المبيض الواحد (6-12سم) .

والمعالجة الكيماوية هي الأساس في تدبير هذه الآفات، ويلجأ إلى المعالجة الشعاعية أو الجراحية كعلاج إضافي في بعض الحالات.

تقترح المعالجة الكيماوية بدواء وحيد كالميتوتركسات أو الأكتينومايسين-د للمرض ذي الإندار الجيد أو مريضات الفئة منخفضة الخطورة. أمّا في معالجة الحالات سيئة الإندار ومريضات الفئة عالية الخطورة فكانت النتائج أفضل بمشاركة عدة أدوية كيماوية من المعالجة بدواء وحيد Hammond 1973 (23-24)، و أكثر المشاركات

استعمالاً في التاريخ الطبي هي بروتوكول MAC (ميتوتركسات، أكتينومايسين-د، كلورامبوسيل). إذ أمكن الحصول على مدة هجوع طويلة باستعماله. وأكثر المشاركات استعمالاً في الوقت الحاضر وأكثرها فعالية هو EMA-CO (ايتوبوسايد- ميتوتركسات-أكتينومايسين-د-فنكرستين-سيكلوفوسفاميد) (25-26) ويستعمل في علاج الحالات المعنّدة دواء Cisplatin بمشاركة أدوية أخرى ضمن بروتوكول VMC (27) واستعمل دواء paclitaxel في الحالات المعنّدة في السنوات القليلة الأخيرة .

يمكن أن تكون نسبة الهجوع عالية وقد تصل إلى 100% (14). ولكن في الحالات عالية الخطورة فإن نسبة الهجوع نحو 75% (11-28-29) وبالإجمال فإن ثمانين حالات من مريضات الدراسة (88.9%) وصلت إلى الهجوع، وهي قيد المتابعة في مشفانا .

تتجلى المقاومة الدوائية في آفات الطبقة الاغذائية الحملية بعدم تراجع أو زيادة β -hCG، وزيادة حجم الانتقالات أو ظهور انتقالات جديدة رغم تطبيق المعالجة الكيماوية، تحدث المقاومة بنسبة 20% عند منخفضات الخطورة و40% عند عاليات الخطورة (30)، وإن حصول المقاومة يعني سوء الإنذار؛ فقد تبين أن 75% من الوفيات كانت بسبب المقاومة الدوائية (31).

وعند تشخيص المقاومة الدوائية تحول المريضة إلى مجموعة الخطورة الأعلى، ويمكن اللجوء إلى استئصال الرحم إن لم يكن هناك انتقالات إلى أماكن أخرى، أو استئصال الورم إن كان مفرداً في الأعضاء الأخرى إن أمكن ذلك وقد يوصل ذلك إلى الهجوع (32-33-34) وقد تستعمل المعالجة الشعاعية في بعض الحالات الخاصة (انتقالات دماغية أو كبدية) .

إن تطبيق استئصال الرحم بشكل بدئي أو ثانوي خاصة في الحالات اللانقلالية ينقص جرعات المعالجة الكيماوية المقرر إعطاؤها. ولكن الفائدة العلاجية في الحالات

الانتقالية لا يمكن تقريرها بشكل واضح. وفي دراستنا تم البدء بالمعالجة الكيماوية كعلاج أولي عند خمس مريضات (55.6%) وعند أربع مريضات (44.4%) كعلاج نال لاستئصال الرحم حيث قبلت بعد استئصال الرحم في مستشفيات أخرى، وحوّلت إلينا بعد تشخيص السرطان البشري الحولي بالتشريح المرضي للرحم المستأصل، وأجرينا استئصال الرحم لثلاث مريضات بعد حصول المقاومة على العلاج الكيماوي البدئي.

توبعت المعالجة الكيماوية بدواء السيزبلاتين ضمن بروتوكول (VMC) وأعطيت مريضتنا الانتقالات الدماغية معالجة شعاعية (200 راد/يوم خمسة أيام لثلاث مرات أي 3000 راد) ووصلت هذه الحالات كلّها إلى الهجوع ماعدا حالة واحدة، وفيها انقطعت المريضة عن المعالجة ولم تتابع ولكن أعيد قبولها في المشفى بعد نكس المرض وانتهت بالوفاة.

بعد الوصول إلى الهجوع في الحالات عالية الخطورة فإن نسبة النكس تختلف بين 2-20% حسب عوامل الخطورة (18). وإن 80% من حالات النكس تحدث في أول 12 شهراً، في حين تشاهد 95% من الحالات في أول 18 شهراً.

إن تدبير النكس ابتداءً هو بالمعالجة الكيماوية كما هو في المعالجة البدئية.

تابعنا حالاتنا نحو 19.3 شهراً (تراوح بين 4-24 شهراً) و لوحظ النكس في حالة واحدة (11.1%) وهي المريضة التي انقطعت عن المعالجة ولم تتابع، ولكن أعيد قبولها في المشفى في المرحلة النهائية للمرض وحدثت الوفاة خلال 18 شهراً من التشخيص. وبالإجمال فإن ثمان حالات (88.9%) مازالت في حالة هجوع، وهي قيد المتابعة في مشفانا.

* الخلاصة:

إن الحساسية الجيدة للمعالجة الكيماوية و وجود مشعر ورمي نوعي كال β -hCG ومعرفة العوامل الإنذارية هي أمور ذات فائدة عظيمة في تدبير حالات السرطان

البشري الحمل، وعلى الرغم من النسبة العالية لحدوث الانتقالات فيها وخاصة إلى الرئتين فإن من الممكن السيطرة عليها بالالتزام بتطبيق بروتوكولات المعالجة الكيماوية الحديثة واللجوء إلى المعالجة الشعاعية والمعالجة الجراحية باستئصال الرحم للحالات المختارة، ومن ثم تحقيق مدة طويلة من الهجوع، ومن ثم الوصول إلى الشفاء التام .

References

- 1- Gestational Trophoblastic Disease, Report of a WHO Scientific Group, Geneva, World Health Organisation, 1983 (Technical Report Series, No. 692)
- 2- Soper JT. Gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* Jul 2006; 108(1):176-87.
- 3- Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* Mar 1994; 39(3):155-62.
- 4- Grimes DA. Epidemiology of gestational trophoblastic disease. *Am J. Obstet Gynecol.* 1984 Oct 1; 150(3):309-18.
- 5- Sivanesaratnam V. Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003 Dec; 17(6):925-42
- 6- Smith HO, Kohorn E, Cole LA. Choriocarcinoma and gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Dec 2005; 32(4):661-84.
- 7- Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and etiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003 Nov 4(11):670-8.
- 8- Takeuchi S. Incidence of gestational trophoblastic disease by regional registration in Japan. *Rum Reprod* 1987;2:729-33
- 9- Sopor JT, Lewis JL, Hammond CR. Gestational trophoblastic disease. In Hoskins WJ, Ferez CA, Young RC, eds. *Gynecologic Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: LippincottRaven Publishers, 1997:1039-78
- 10- Berkowitz RS, Goldstein DP. Chorionic tumors. *N Eng J MeJ* 1996; 335:1740-8
- 11- Chan, D.P.C. Choriocarcinoma. A study of 41 cases. *British medical journal.* 2: 953-956 (1962).
- 12- Athanassioun, A. et al. Central nervous system metastases in choriocarcinoma. 23 years experience at Charring Cross Hospital. *Cancer*, (in press).
- 13- Xiang Y, Yang X, Song H. Clinical analysis of intracranial metastases in gestational trophoblastic tumor. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001 Jul; 36(7): 417-20.
- 14- Miller DS, Lurain JR. Classification and staging of gestational trophoblastic tumors. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15:477
- 15- Schlaerth JR. Tumors of the placental trophoblast. In Morrow GP, Gurtin JP, Townsend DE, Eds. *Synopsis of Gynecologic Oncology*. Churchill Livingstone, 1993:331
- 16- Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of complete and partial molar pregnancy. *J Retrod Med* 1994;39:139-42
- 17- Hammond CB. Gestational trophoblastic neoplasm's history of the current understanding. *Obstet Gynecol CUn North Am* 1988; 15:435
- 18- Soper JT, Evans AC, Conaway MR, et al. Evaluation of prognostic factors and staging in gestational trophoblastic tumor. *Obstet Gynecol.* Dec 1994; 84(6):669-73.
- 19- Kh00 SK. Clinical aspects of gestational trophoblastic disease: a review based partly on 25-year experience of a statewide registry. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003 Aug; 43(4):280-9.
- 20- Hammond CB. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 115: 45, 1973.
- 21- Marrow CP, Kietzky OA, Di Saia PJ. Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:424-9
- 22- Berkowitz RS, Goldstein DP, Du Richter B. Management of complete molar pregnancy. *J Reprod McJ* 1987; 32: 634-9

- 23- Ngan HY, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Gestational trophoblastic neoplasia. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. Nov 2006; 95 Suppl 1:S193-203.
- 24- Hammond CB, Borchert LG, Tyrce C, ET ai. Treatment of metastatic trophoblastic disease: good and poor prognosis. Am J Obstet Gynecol 1973;! 15:4
- 25- Dobson LS, Lorigan PC, C: olcman RE, Hancock BW. Persistent gestational trophoblastic disease: results of MEA (methotrexate, etoposide and dactinomycin) as first-line chemotherapy in high-risk disease and EA (etoposide and dactinomycin) as second-line therapy for low-risk disease. BrJ Cancer 2000; 82:1547-52
- 26- Azab M, Droz JP, Theodore C, ET of. Cisplatin, vinhlstinc and bleomycine in combination in the treatment of resistant high- risk gcstational trophoblastic tumors. Cancer 1989; 64:1829
- 27-Xiang Y, Sun Z, Wan X, et al. EMA/EP chemotherapy for chemo refractory gestational trophoblastic tumor. J Reprod Med. Jun 2004; 49(6):443-6.
- 28- Sopcr T. Identification and management of high-risk gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 1995; 22: 172
- 29- Mortakis AE, Braga CA. Poor prognosis mctastatic gestational trophoblastic disease: The prognostic significance of scoring system in predicting chemotherapy failures. Obstet Gynecol 1990; 76:272
- 30-Lurain JR, Hoekstra AV, Schink JC. Results of treatment of patients with gestational trophoblastic neoplasia referred to the Brewer Trophoblastic Disease Center after failure of treatment elsewhere (1979-2006). J Reorod Med . 2008 Jul; 53(7): 535-40
- 31- Hoekstra AV, Lurain JR, Rademaker AW, Schink JC. Gestational trophoblastic neoplasia: treatment outcomes. Obstet Gynecol. 2008 Aug; 112(2 Pt 1):251-8.
- 32- Rojas-Espailat L, Houck KL, Hernandez E, et al. Fertility-sparing surgery for persistent gestational trophoblastic neoplasia in the myometrium: a case report. J Reprod Med. May 2007; 52(5):431-4.
- 33- Jones WB, Romain K, Erlandson RA, et al. Thoracotomy in the management of gestational choriocarcinoma. A clinicopathologic study. Cancer. Oct 1 1993; 72(7):2175-81.
- 34- Carlson N, Winter WE 3rd, Krivak TC, et al. Successful management of metastatic placental site trophoblastic tumor with multiple pulmonary resections. Gynecol Oncol. Oct 2002; 87(1):146-9.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2009/11/2.

تاريخ قبوله للنشر: 2010/1/28.