

مقایسه دو روش درمان بیماری تروفوبلاستیک بارداری با تزریق متوتروکسات منفرد عضلانی هفتگی و تزریق وریدی هشت روزه

زهره یوسفی (M.D.)^۱، صدیقه آیتی (M.D.)^۱

۱- گروه زنان و مامایی، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در بیماری‌های تروفوبلاستیک دوران بارداری اساس درمان بعد از تخلیه رحم، در موارد لزوم شیمی درمانی است. متوتروکسات به عنوان آنتاگونیست فولیک اسید و یک ترکیب آنتی‌متابولیت و ضد سرطان، در درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری نقش اصلی را دارد. تأثیر شیمی درمانی تک دارویی با متوتروکسات در مبتلایان به بیماری تروفوبلاستیک بارداری در گروه کم خطر و یا خطر متوسط ثابت شده است و مطالعات زیادی برای کاهش سمیت دارو و تعداد ویزیت کمتر بیماران و طبعاً صرف هزینه و اتلاف وقت کمتر رو به گسترش است. این دارو با پاسخ مناسب درمانی، سمیت قابل قبول و همچنین هزینه کم و پذیرش مطلوب در بیماران همراه است. هدف این مطالعه مقایسه دو روش تزریق عضلانی منفرد هفتگی و تزریق وریدی هشت روزه متوتروکسات در درمان بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری است.

روش بررسی: مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی است. این مطالعه در بخش سرطان‌شناسی زنان بیمارستان قائم (عج) مشهد به مدت ۲ سال (۸۳-۱۳۸۰) انجام شد. کلیه بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری در گروه کم خطر و یا با خطر متوسط که نیاز به شیمی‌درمانی تک دارویی داشتند انتخاب و به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اول ۳۳ بیمار تحت درمان تزریق وریدی متوتروکسات به میزان ۱mg به ازای هر متر مربع از سطح بدن و فولینیک اسید به میزان ۰/۱mg به ازای هر متر مربع از سطح بدن به صورت یک روز در میان، جمعاً به مدت هشت روز قرار گرفتند و در گروه دوم ۱۴ بیمار با روش تزریق منفرد عضلانی هفتگی متوتروکسات به میزان ۵۰mg به ازای هر مترمربع از سطح بدن درمان شدند. دو گروه بیماران از نظر سن، تعداد بارداری، گروه‌های خونی و مشخصات بافت‌شناسی و فاصله حاملگی اخیر تا شروع درمان با هم مشابه بودند. نتایج حاصل با استفاده از نرم افزار SPSS آنالیز شد و جهت بررسی آماری از آزمون t و χ^2 استفاده، ضریب اطمینان مطالعه ۹۵٪ در نظر گرفته شد و $p \leq 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج: میانگین سنی در گروه اول $25/38 \pm 7/33$ و در گروه دوم $25/7 \pm 7/52$ سال بود. پاسخ به شیمی درمانی در کمتر از چهار دوره در گروه اول ۵۴/۵٪ و در گروه دوم ۲۸/۵٪ بود ($p=0/018$). تعداد موارد نیاز به افزایش یک و نیم برابر میزان دارو در گروه اول ۹/۹٪ و در گروه دوم ۴۲/۱٪ بود ($p=0/001$). تغییر دارو از متوتروکسات به اکتینومایسین D در گروه اول ۶/۶٪ و در گروه دوم ۷/۱٪ بود ($p=0/715$) و نیاز به رژیم EMA-CO (اتوپوساید، متوتروکسات، اکتینومایسین D، سیکلوفسفامید و وینکریستین) در گروه اول ۹/۹٪ و در گروه دوم ۱۴/۲٪ بود ($p=0/656$). در نهایت در هر دو گروه بهبودی کامل پیدا شد و در طی مدت پیگیری هیچ‌گونه عودی در دو گروه مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: روش تزریق عضلانی منفرد هفتگی، روشی مفید، کم هزینه و قابل قبول با سمیت دارویی کمتر نسبت به رژیم تزریق وریدی هشت روزه است و در کلیه مراکز برای بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری با خطر کم و متوسط که نیاز به شیمی درمانی تک دارویی دارند قابل انجام می‌باشد.

کلید واژگان: بیماری تروفوبلاستیک بارداری، متوتروکسات، اکتینومایسین D، EMA-CO، شیمی درمانی، هورمون گونادوتروپین جفتی، بیماری متاستاتیک تروفوبلاستیک بارداری، مول هیداتیفرم.

مسئول مکاتبه: دکتر زهره یوسفی، گروه زنان و مامایی، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: ff_vahid@yahoo.com

زمینه و هدف

بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری طیف وسیعی از بیماری‌های دوران بارداری است که عموماً با پرولیفراسیون تروفوبلاستیک غیرطبیعی همراه بوده و از مول هیداتیفرم خوش‌خیم تا کوریوکارسینوم بدخیم را شامل می‌شود. بیماری‌های تروفوبلاستیک بارداری مشتمل بر بدخیمی‌های نادری هستند که حساسیت خاصی به داروهای ضد سرطانی به ویژه شیمی‌درمانی دارا می‌باشند و حتی در موارد پیشرفته بیماری و متاستازهای متعدد با شیمی‌درمانی بهبودی کامل دیده می‌شود (۱)؛ به طوریکه بیمار می‌تواند بعد از درمان و پیگیری مناسب زندگی طبیعی و باروری مطلوب داشته باشد.

انتخاب شیمی‌درمانی به طور نامناسب منجر به شکست درمان و کاهش میزان بهبودی در بیماران می‌شود. در صورتیکه شیمی‌درمانی بیماران تروفوبلاستیک کم خطر یا با خطر متوسط به طور صحیح و به موقع انجام شود از تعداد بیمارانی که نیاز به شیمی‌درمانی چند دارویی که خود با افزایش خطر سرطان‌های ثانویه همراه هستند کاسته خواهد شد. میزان بهبودی بیماران تروفوبلاستیک در موارد کم خطر بیماری ۷۴-۹۸٪ گزارش شده است (۲). Wong و همکاران میزان پاسخ به درمان را ۱۰۰-۹۹٪ گزارش کرده‌اند. در بررسی انجام شده در سال ۲۰۰۶ میزان بهبودی ۱۰۰٪ برای گروه کم خطر و ۸۰٪ برای گروه پرخطر ذکر شده است (۳). نظریات متفاوتی برای انتخاب مناسب داروی شیمی‌درمانی و همچنین تأثیر دارو و عوارض آن وجود دارد. شیمی‌درمانی تک دارویی برای بیماری‌های تروفوبلاستیک بدون متاستاز یا گروه متاستاتیک کم خطر تجویز می‌شود. متوتروکسات و سایر داروها به خصوص اکتینوماسین D معمولاً با میزان بهبودی نسبتاً زیادی همراه هستند. یکی از داروهای مؤثر در شیمی‌درمانی تک دارویی،

متوتروکسات است؛ که به صورت تزریق عضلانی، خوراکی یا وریدی همراه با فولینیک اسید استفاده می‌شود. نتایج درمانی در هر سه روش تقریباً مشابه است (۴). با تزریق عضلانی هفتگی مشکلات بستری و هزینه درمان کمتر خواهد شد (۵).

Gleeson و همکاران در مطالعه‌ای به منظور مقایسه تزریق منفرد متوتروکسات عضلانی هفتگی با تزریق عضلانی یک روز در میان متوتروکسات و فولینیک اسید نشان دادند که تزریق یک دوز در هفته نسبت به تزریق هشت دوز اثر مشابه دارد و سمیت دارویی با این روش کمتر است (۶).

مطالعه Garret و همکاران نشان داد که تزریق وریدی متوتروکسات به صورت انفوزیون^۱ روشی مؤثر و قابل تحمل در بیماران است (۷). مطالعه دیگری نشان داد که با تجویز هفتگی متوتروکسات و فولینیک اسید از ۱۵ بیمار، ۱۴ نفر بهبودی کامل یافتند (۸). Homesley و همکاران در مطالعه‌ای گزارش کردند که با تجویز عضلانی منفرد هفتگی متوتروکسات در ۸۱٪ از موارد پاسخ درمانی کامل به دست آمد (۴).

با توجه به شرایط اقتصادی کشور، تجویز هفتگی عضلانی (یک دوز دارو) در مقایسه با درمان تزریق در پنج روز به صورت عضلانی یا تزریق در هشت روز به صورت وریدی، روش مناسب‌تری به نظر می‌رسد. هدف از این مطالعه بررسی میزان پاسخ بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری نوع کم‌خطر و با خطر متوسط به تزریق عضلانی متوتروکسات یک روز در هفته و مقایسه آن با تزریق وریدی هشت روزه این دارو می‌باشد.

روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی^۲ طی مدت سه سال (۸۳-۱۳۸۰) در بخش انکولوژی- زنان بیمارستان

1- Infusion

2- Clinical trial

قائم (عج) در مشهد انجام شد. اطلاعات با استفاده از پرسشنامه جمع‌آوری شد که توسط پزشک مسئول تکمیل می‌شد و شامل اطلاعات سن بیمار، فاصله زمانی شروع بارداری قبلی تا تشخیص بیماری، سطح هورمون گونادوتروپین جفتی، گروه خونی، اندازه تومور، محل متاستاز، تعداد متاستاز و سابقه شیمی‌درمانی بود. جامعه مورد مطالعه، کلیه بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری با نیاز به شیمی‌درمانی تک دارویی بودند. معیار نیاز به شیمی‌درمانی، افزایش میزان هورمون β -hCG یا عدم کاهش میزان آن و یا ثابت بودن مقدار آن در چند نمونه متوالی هفتگی بود. کلیه بیماران با شرایط فوق، ابتدا از نظر متاستاز واژن و وضعیت درگیری جسم رحم معاینه واژینال شدند. سپس بررسی‌های تکمیلی از نظر درگیری مناطق دور دست در معرض خطر متاستاز یعنی کبد، ریه و مغز انجام شد و براساس سیستم WHO امتیازبندی^۱ بیماران صورت گرفت. در این سیستم معیارهای مورد بررسی شامل: سن بیمار، فاصله زمانی از شروع بارداری قبلی تا تشخیص بیماری، سطح هورمون گونادوتروپین جفتی، گروه خونی، اندازه تومور، محل متاستاز، تعداد متاستاز و سابقه شیمی‌درمانی قبلی می‌باشد و براساس امتیاز حاصل بیماران به سه گروه کم خطر، با خطر متوسط و پر خطر تقسیم می‌شوند. در این مطالعه نیز بیماران با امتیاز ۱-۳ در گروه کم خطر و با امتیاز ۴-۶ در گروه با خطر متوسط و امتیاز ۷ به بالا در گروه پرخطر قرار گرفتند. گروه کم‌خطر و بعضی از افراد در گروه با خطر متوسط که ملزم به استفاده از شیمی‌درمانی تک دارویی بودند تحت شیمی‌درمانی قرار گرفتند. کلیه اطلاعات لازم برای امتیازبندی براساس سیستم WHO از پرونده بیماران استخراج شد. در ابتدا آزمایشاتی برای بررسی عملکرد کبد، کلیه و مغز استخوان در این

بیماران انجام شد. روش تخصیص بیماران به دو گروه به طور طولی صورت گرفت. در دو سال اول مطالعه طبق روش استاندارد بین‌المللی و مرسوم، متوتروکسات به صورت تزریق وریدی یک روز در میان یعنی روزهای ۱، ۳، ۵، ۷ به میزان 1 mg/kg و فولینیک اسید به میزان 0.1 mg/kg در روزهای ۲، ۴، ۶ و ۸ تجویز شد. (آمپول متوتروکسات و فولینیک اسید هر دو محصول Ebewe, Austria بودند). بعد از پایان شیمی‌درمانی، β -hCG هفتگی به روش رادیوایمنواسی کنترل شد. براساس تغییر میزان β -hCG تکرار دوره‌های شیمی‌درمانی هر دو هفته یکبار بود. در صورتی که کاهش β -hCG در حد مطلوب نبود (کاهش به میزان یک لگاریتم در مدت ۱۸ روز) میزان دارو به یک و نیم برابر مقدار قبل افزایش داده می‌شد و اگر دو هفته بعد پاسخ به درمان مجدداً نامناسب بود تغییر درمان با تعویض نوع دارو یعنی از متوتروکسات به اکتینومایسین D به میزان $1/20 \text{ mg}$ به ازای هر متر مربع از سطح بدن به صورت تزریق وریدی آهسته انجام می‌شد و در صورت عدم پاسخ به این ترکیب، رژیم شیمی‌درمانی تک دارویی به چند دارویی تغییر می‌یافت. در این مرکز در ابتدا از رژیم MAC^۲ و سپس از رژیم EMA-CO^۳ استفاده شد.

چون بیماران مورد مطالعه در طی هشت روز شیمی‌درمانی در بخش بستری بودند، با توجه به هزینه بستری و طول مدت درمان و صرف وقت بیمار و پزشک، براساس مطالعات جدیدتر که روش تزریق هفتگی یک روزه متوتروکسات را با نتایج مشابه گزارش می‌کردند در سال سوم مطالعه تصمیم گرفته شد که شیمی‌درمانی به صورت تزریق عضلانی منفرد هفتگی متوتروکسات انجام شود.

2- Methotrexate- Actinomycin- Cyclophosphamide

3- Etoposide- methotrexate- Actinomycin- Cyclophosphamide- vincristine

1- Score

نتایج

طیف سنی بیماران گروه اول ۱۵ تا ۴۷ سال و میانگین سنی آنها $25/3 \pm 7/33$ سال بود. تعداد بارداریها بین یک تا ۷ بار متغیر بود. میانگین تعداد بارداریها $2/16$ به دست آمد. $54/2\%$ بیماران در اولین بارداری و $21/2\%$ بیماران در بارداری دوم مبتلا به بیماری موردنظر شدند. بیماری در موارد بارداری سوم تا هفتم از شیوع کمتری برخوردار بود. در $6/6\%$ از موارد، بیماری به دنبال بارداری ترم ایجاد شده بود.

شایعترین گروه خونی در افراد مورد مطالعه گروه B ($42/4\%$) و پس از آن گروه O $30/3\%$ و A $12/1\%$ بود. فاصله آخرین بارداری تا شروع درمان در 97% موارد کمتر از ۴ ماه بود.

از نظر بافت‌شناسی $6/6\%$ موارد دچار کوریوکارسینوم، $3/3\%$ مول مهاجم و $3/3\%$ مول ناقص و بقیه موارد مول هیداتیدفرم کامل داشتند. $21/2\%$ افراد در گروه کم خطر و بقیه در گروه با خطر متوسط قرار گرفتند. کمترین تعداد دوره‌های شیمی‌درمانی، در یک بیمار به علت عدم پیگیری ۲ دوره و بیشترین تعداد دوره‌های شیمی‌درمانی، ۱۱ دوره و متوسط تعداد دوره‌های شیمی‌درمانی $3/3$ دوره بود. $54/5\%$ افراد به کمتر از ۴ دوره شیمی‌درمانی نیاز داشتند. $6/6\%$ بیماران به دنبال بارداری ترم نیاز به ۱۱ دوره شیمی‌درمانی پیدا کردند. تغییر نوع دارو از متوتروکسات به اکتینومایسین D در $6/6\%$ از بیماران انجام شد. تغییر رژیم تک دارویی به چند دارویی MAC نیز در $6/6\%$ بیماران انجام شد و $9/9\%$ از بیماران نیاز به رژیم EMA-CO داشتند که به علت عدم پاسخ به رژیم EMA-CO از این گروه نیز $6/6\%$ نیاز به رژیم EMA-EP^۱ پیدا کردند. از دو بیمار مبتلا به کوریوکارسینوم یک بیمار بعد از ۴ دوره شیمی‌درمانی

مدت بستری بیماران یک روز در هفته بود. لذا کلیه بیماران مراجعه‌کننده نیازمند به شیمی‌درمانی تک دارویی (گروه دوم) یک تزریق عضلانی هفتگی متوتروکسات به مقدار 50mg به ازای هر متر مربع از سطح بدن دریافت کرده و هفته بعد جهت شیمی‌درمانی مجدداً مراجعه می‌کردند. در این بیماران نیز در صورت کاهش نامناسب $\beta\text{-hCG}$ میزان دارو به یک و نیم برابر میزان قبلی افزایش داده می‌شد و در صورت عدم پاسخ مناسب مجدداً نوع دارو به اکتینومایسین D تغییر می‌یافت و در صورت عدم پاسخ با وجود تغییر نوع دارو، از رژیم شیمی‌درمانی چند دارویی EMA-CO استفاده می‌شد.

در هر حال با هر روش درمانی، بعد از طبیعی شدن $\beta\text{-hCG}$ ، یک دوره شیمی‌درمانی اضافه در موارد رژیم تک دارویی در گروه کم خطر انجام می‌شد و در گروه با خطر متوسط و یا در موارد استفاده از ترکیب چند دارویی، دو یا سه دوره درمان اضافی انجام می‌شد. بعد از رسیدن $\beta\text{-hCG}$ به حد طبیعی در سه هفته متوالی، تکرار بررسی $\beta\text{-hCG}$ به صورت ماهیانه انجام می‌شد. اندازه‌گیری $\beta\text{-hCG}$ ماهیانه در گروه کم خطر و یا با خطر متوسط بیماری تا یکسال و در موارد پرخطر بیماری به مدت ۲ سال ادامه یافت. در طی مدت پیگیری بیماران از روش پیشگیری از بارداری که ترجیحاً قرص پیشگیری از بارداری بود استفاده می‌کردند.

در پایان نتایج دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل و χ^2 مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از نرم افزار SPSS محاسبات آماری انجام و سطح اطمینان مطالعه 95% در نظر گرفته شد. $p < 0/05$ نیز معنی‌دار تلقی گردید.

شایان ذکر است که این مطالعه با کسب اجازه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است.

1- Etoposide- Methotrexate- Actinomycin- Etoposide- Cisplatinum

جدول ۱- مشخصات بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری تحت شیمی‌درمانی در دو گروه مورد مطالعه در بخش زنان بیمارستان قائم (عج) مشهد، ۸۳-۱۳۸۰

مشخصات بیماران	تعداد بیماران	میانگین سنی (سال)	میانگین تعداد بارداریها	شایعترین گروه خونی (درصد)	آسیب‌شناسی مول هیداتیدفروم کامل (%)	سابقه بارداری ترم	تشخیص تا شروع شیمی درمانی کمتر از ۳ ماه	گروه کم خطر
گروه اول	۳۳	۲۵/۷	۲/۱۶	B=۴۲/۴	۸۶/۸	۶/۶	۹۷	۲۱/۲
گروه دوم	۱۴	۲۵/۴۷	۲/۳۶	A ₂ O=۴۱/۶	۹۲/۹	۷/۱	۷۱/۵	۴۲
	p=۰/۰۰۶	p=۰/۸۱۷	p=۰/۱۷۳	p=۰/۸۳۷	p=۰/۶۰۹	p=۰/۲۸۱	p=۰/۱۴۳	p=۰/۰۳۲

بهبودی کامل یافت و بیمار دیگر نیاز به رژیم EMA-EP پیدا کرد.

۸/۸٪ افراد نیاز به هیستریکتومی پیدا کردند که این جراحی به علت عدم پاسخ مناسب به شیمی‌درمانی و محدود بودن ضایعه در رحم و عدم تمایل به باروری مجدد انجام شد.

۲۴/۲٪ افراد حین درمان و یا بعد از پایان درمان برای پیگیری مراجعه نکردند. باقی بیماران تا دو سال بعد از درمان تحت پیگیری مرتب بودند و همگی بهبود یافتند و در این مدت عود در هیچ یک از افراد دیده نشد.

در گروه دوم، چهارده بیمار با طیف سنی ۱۷ تا ۴۵ سال و میانگین سنی $25/7 \pm 7/52$ سال وجود داشتند. تعداد بارداری در این گروه نیز از یک تا هفت بار متغیر بود. میانگین تعداد بارداریها ۲/۳۶ بود. ۳۵/۳٪ افراد در اولین بارداری و ۲۸٪ در بارداری دوم به بیماری مبتلا شده بودند. شیوع گروه‌های خونی A و O هر کدام ۴۱/۶٪ و گروه‌های خونی AB و B هم هر کدام ۸/۳٪ بود.

فاصله آخرین بارداری تا شروع درمان در ۷۱/۵٪ موارد کمتر از چهارماه و در ۲۱/۴٪ بین چهار تا شش ماه بود.

جدول ۲- مقایسه نتایج شیمی‌درمانی در بیماران تروفوبلاستیک بارداری تحت شیمی‌درمانی در دو گروه مورد مطالعه در بخش زنان بیمارستان قائم (عج) مشهد، ۸۳-۱۳۸۰

p-value	گروه		متغیر
	دوم (%)	اول (%)	
۰/۰۱۸	۲۸/۵	۵۴/۵	پاسخ به شیمی‌درمانی در کمتر از چهار دوره
۰/۰۰۱	۴۲/۱	۹/۹	تعداد موارد نیاز به افزایش یک و نیم برابر میزان دارو
۰/۷۱۵	۷/۱	۶/۶	تبدیل متوروکسات به اکتینومایسین D
۰/۶۵۶	۱۴/۲	۹/۹	تبدیل به رژیم EMA-CO
۰/۰۰۲	—	۶/۶	تبدیل به رژیم EMA-EP

از نظر بافت‌شناسی ۷/۱٪ بیماران مبتلا به مول ناقص بودند و بقیه موارد مول کامل داشتند. ۷/۱٪ موارد بیماری بدنال بارداری ترم ایجاد شده بود. ۴۲٪ افراد در گروه کم خطر و بقیه در گروه با خطر متوسط قرار داشتند. مشخصات بیماران دو گروه به تفکیک در جدول ۱ نشان داده شده است.

تعداد دوره‌های شیمی‌درمانی از ۲ تا ۱۱ دوره متفاوت و متوسط تعداد دوره‌های شیمی‌درمانی ۴/۳ دوره بود. یک بیمار به‌دنبال بارداری ترم به ۱۱ دوره شیمی‌درمانی احتیاج پیدا کرد. ۲۸/۵٪ افراد به کمتر از ۴ دوره شیمی‌درمانی نیاز پیدا کردند. نیاز به افزایش یک و نیم برابر میزان دارو در ۴۲/۱٪ موارد و تغییر نوع دارو به اکتینومایسین در ۷/۱٪ موارد و نیاز به رژیم EMA-CO در ۱۴/۲٪ موارد دیده شد (جدول ۲).

۱۴/۳٪ بیماران بعد از پایان درمان پیگیری نداشتند و بقیه بیماران که تا یک‌سال بعد از درمان تحت پیگیری بودند همگی بهبودی کامل یافته و عود در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد.

بررسی آزمایشگاهی حین درمان از نظر فعالیت مغز استخوان، کبد و کلیه در هیچ یک از بیماران دو گروه عارضه مهمی را نشان نداد. تنها عارضه مشکل ساز، در هر دو گروه از بیماران طاسی سر بود که بعد از پایان درمان در مدت پیگیری تقریباً در همه موارد برگشت کامل داشت.

بحث

برای شیمی‌درمانی بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری با یا بدون متاستاز در گروه کم‌خطر یا با خطر متوسط، داروهای مختلفی مورد

استفاده قرار گرفته است. رژیم شیمی‌درمانی در این بیماران معمولاً تک دارویی است و از داروهای مورد استفاده، می‌توان از متوتروکسات و اکتینومایسین D نام برد (۸،۹).

اکتینومایسین D به صورت تزریقی وریدی به میزان $1/20\text{mg}$ به ازای هر متر مربع از سطح بدن استفاده می‌شود (۱۰). متوتروکسات یک ترکیب آنتی‌متابولیت است که مدت‌های طولانی به عنوان داروی خط اول شیمی‌درمانی تک دارویی بکار برده شده است. روش تجویز دارو به صورت خوراکی، عضلانی و وریدی است (۹). در روش تزریق وریدی، متوتروکسات به تنهایی با دوز معمول، متوتروکسات با مقادیر زیاد با تزریق وریدی به صورت تزریق وریدی^۱ به همراه فولینیک اسید استفاده شده است. تزریق عضلانی ۵ روزه به فواصل دو هفته و تزریق منفرد عضلانی هفتگی هم استفاده شده است. نتایج درمانی در همه روشها تقریباً مشابه است (۱۷-۱۱).

روش تزریق در این مطالعه به صورت تزریق هشت روزه متوتروکسات و فولینیک اسید به صورت یک روز در میان در گروه اول و تزریق منفرد عضلانی هفتگی در گروه دوم بود.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که در موارد تجویز متوتروکسات به تنهایی در مقابل تجویز متوتروکسات به همراه فولینیک اسید، گرچه دارای مسمومیت دارویی کمتری می‌باشد؛ ولی اثر بخشی دارو نیز کمتر و بهبودی در زمان طولانی‌تری حاصل خواهد شد (۱۵). عقیده بر این است که در موارد تزریق پنج روزه، سلول‌های بیشتری در سیکل درمانی قرار می‌گیرند و نتایج حاصله بهتر خواهد بود (۱۸،۱۹).

به نظر می‌رسد که در درمان متوتروکسات و اکتینومایسین D نتایج عالی و بهبودی مطلوب با مسمومیت دارویی در حد تحمل ایجاد شود (۲۰،۲۱).

در مطالعه انجام شده توسط Hoffman و همکاران گزارش شد که با تجویز عضلانی متوتروکسات به میزان 40mg به ازای هر متر مربع از سطح بدن و افزایش هفتگی میزان دارو تا حداکثر 60mg ، ۶۰٪ بیماران در مدت ۸ هفته بهبودی کامل پیدا کردند (۲۲).

در مطالعه Matsui و همکاران گزارش شده است که متوسط دوره‌های مورد نیاز برای پاسخ کامل به شیمی‌درمانی تک دارویی با متوتروکسات ۶/۵ و در اکتینوماسین ۴/۵ دوره بوده است. بررسی‌های سایر متخصصین نشان داده است که تعداد متوسط ۸-۲ سیکل درمان برای پاسخ کامل لازم است (۱۷).

در مطالعه حاضر ۵۴/۵٪ بیماران از گروه اول و ۲۸/۵٪ از گروه دوم در کمتر از ۴ دوره با شیمی‌درمانی بهبودی کامل داشتند که اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ($p=0/018$). مطالعه دیگری نشان داده است که با تزریق هشت روزه متوتروکسات وریدی و فولینیک اسید بهبودی کامل در طی مدت ۶-۵ هفته حاصل شده است (۱۳).

در مطالعه Goldstein و همکاران ۹۴٪ از بیماران تحت درمان با روش متوتروکسات وریدی ۲ هفته یکبار، بهبودی کامل پیدا کردند (۱۰). در مطالعه حاضر پاسخ مناسب با این روش در ۹۳/۴٪ از بیماران دیده شد و بقیه موارد نیاز به تغییر نوع دارو داشتند.

در مطالعه دیگر که با روش تزریق عضلانی ۵ روزه متوتروکسات یک هفته در میان انجام شد ۱/۲٪ از بیماران نیاز به تغییر دارو به اکتینومایسین D پیدا کردند (۱۶)؛ اما در مطالعه حاضر در گروه اول ۶/۶٪ و در گروه دوم ۷/۱٪ موارد نیاز به تغییر نوع دارو به اکتینومایسین پیدا نمودند.

در مطالعه کنونی، افزایش میزان یک و نیم برابر دارو در گروه تزریق هفتگی بیشتر بود (۴۲/۱٪ در مقابل ۹/۹٪) که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت. دلیل این مسئله شاید بدین‌گونه توجیه شود که

این مطالعه داروی اکتینومایسین را درمان مؤثر و کم عارضه و جایگزین متوتروکسات معرفی کرده است (۱۷).

در مطالعه حاضر کلیه بیماران مورد مطالعه با رژیم شیمی‌درمانی تک دارویی و در موارد لزوم تبدیل آن به رژیم چند دارویی بهبودی کامل یافتند و در طی مدت پیگیری (۲ سال در گروه اول و یکسال در گروه دوم) عود بیماری در هیچ یک از موارد دیده نشد؛ که خود دلالت بر پاسخ مناسب بیماری تروفوبلاستیک در گروه کم خطر و حتی با خطر متوسط به شیمی‌درمانی دارد.

نتیجه‌گیری

اثر بخشی تزریق منفرد هفتگی عضلانی متوتروکسات به عنوان خط اول درمان در بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بارداری در گروه کم خطر و با خطر متوسط با روش‌های دیگر شیمی‌درمانی تقریباً مشابه است. این رژیم همراه با عوارض و سمیت کمتر دارو، کاهش هزینه درمان و تعداد مراجعات کمتر بیماران می‌باشد. لذا توصیه می‌شود با تجهیز امکانات بهداشتی و آموزشی لازم بررسی بیماران و مراقبین بهداشتی-درمانی، پیگیری صحیح بیماران تروفوبلاستیک بارداری انجام شود تا بتوان با تشخیص به موقع شروع فعالیت بدخیمی در این بیماران، درمان مناسب را هرچه سریعتر شروع کرد تا در حد امکان از عواقب بعدی بیماری پیشگیری شود. به نظر می‌رسد که لازم است مطالعات وسیع‌تر و با تعداد بیماران بیشتر جهت انتخاب بهترین روش درمان می‌تواند انجام پذیرد.

تشکر و قدردانی

در پایان از همکاری صمیمانه کارکنان بخش جراحی زنان و کلینیک تومور در جمع‌آوری اطلاعات و سرکار خانم مشتاقی در امر تایپ این مجموعه قدردانی و تشکر می‌شود.

در تزریق منفرد هفتگی میزان کاهش β -hCG نسبت به تزریق دو هفته یکبار کمتر بود و به دلیل عدم پاسخ مناسب، به ناچار در فواصل کوتاه‌تر و مکرر میزان دارو به یک و نیم برابر افزایش پیدا می‌کرد.

در مطالعه حاضر نیاز به شیمی‌درمانی ترکیبی در گروه دوم بیشتر بود؛ ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

مطالعات متعددی در مورد درمان مبتلایان به بیماری تروفوبلاستیک بارداری بدون متاستاز انجام شده است که در همه موارد معتقدند که شیمی‌درمانی تک دارویی روشی مفید، مناسب و قابل تحمل برای بیماران است. به‌طور کلی میزان سمیت دارویی در مطالعه حاضر کم بود که مشابه مطالعه گیلانی و همکاران می‌باشد (۱۱). در هیچ یک از نمونه‌ها تأخیر در درمان و یا تغییر نوع دارو به علت آثار سمی دارو ایجاد نشد. همچنین اختلاف قابل ملاحظه‌ای از نظر عوارض سمی دارو در دو گروه درمانی مورد نظر دیده نشد.

مطالعه Homesley و همکاران میزان بهبودی بیماران تروفوبلاستیک گروه کم خطر را ۷۶-۷۴٪ گزارش کردند (۲۳). در مطالعه Wong و همکاران این میزان ۱۰۰-۹۹٪ بود (۳) و مطالعه Alici و همکاران ۹۱/۳۰٪ موفقیت را گزارش کرد (۲۴). در مطالعه حاضر با درمان تک دارویی در روش عضلانی ۹۲/۹٪ و با درمان وریدی ۹۳/۴٪ بهبودی کامل دیده شد و بقیه بیماران با درمان چند دارویی بهبودی کامل پیدا کردند. Iurain و همکاران نتایج بهبودی با درمان متوتروکسات یا اکتینومایسین D را ۱۰۰٪ گزارش کرده‌اند (۲۱).

در مطالعه Matsui و همکاران دو روش تزریق متوتروکسات هفتگی به میزان ۳۰mg بر متر مربع از سطح بدن و اکتینومایسین تزریقی وریدی دو هفته یکبار مقایسه شد و محققان مطالعه نتیجه‌گیری کردند که ۵۰٪ از گروه درمان شده با متوتروکسات و ۸۹٪ از گروه تحت درمان با اکتینومایسین D به درمان پاسخ دادند.

Reference

- 1- Khanlian SA, Smith HO, Cole LA. Persistent low levels of human chorionic gonadotropin: A premalignant gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1254-9.
- 2- Rock JA, THompson SD. *Telinde's Operative Gynecology*. 8th Edition. Lippincott company. 1997;pp:1607-32.
- 3- Wong LC, Ngan HY, Cheng DK, Ng TY. Methotrexate infusion in low-risk gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1579-82.
- 4- Homesley HD. Single agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med.* 1998;43(1):69-74.
- 5- Homesley HD, Blessing JA, Rettenmaier M, Capizzi RL, Major FJ, Twiggs LB. Weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol.* 1988;72(3 Pt 1):413-8. Review.
- 6- Gleeson NC, Finan MA, Fiorica JV, Robert WS, Hoffman MS, Wilson J. Nonmetastatic gestational trophoblastic disease. Weekly methotrexate compared with 8-day methotrexate-folinic acid. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1993;14(6):461-5.
- 7- Garrett AP, Garner EO, Goldstein DP, Berkowitz RS. Methotrexate infusion and folinic acid as primary therapy for nonmetastatic and low-risk metastatic gestational trophoblastic tumors. 15 years of experience. *Reprod Med.* 2002;47(5):355-62.
- 8- Hilgers RD, Standefer JC, Rutledge JM, Ampuero F. Trophoblastic cell sensitivity to 8-day chemotherapy in nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1984;17(3):386-93.
- 9- CHauhan S, Diamond MP, Johns DA. A case of molar ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2004;81:1140.
- 10- Goldstein DP, Goldstein PR, Bottomley P, Osathanondh R, Marean AR. Methotrexate with citrovorum factor rescue for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. *Obstet Gynecol.* 1976;48(3):321-3.
- 11- Gilani MM, Yarandi F, Eftekhari Z, Hanjani P. Comparison of pulse methotrexate and pulse dactinomycin in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45(2):161-4.
- 12- Ghaemmaghamia F, Ashraf Ganjooie A. Gestational trophoblastic neoplasia. *Asia pacific J Clin Oncol.* 2006;2:9-21.
- 13- Lu WG, Ding ZM, Xie X, Ye DF, Chen HZ, Feng SW. Single methotrexate chemotherapy for low-risk gestational trophoblastic tumor. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Bao.* 2003;25(4):414-7.
- 14- Wong LC, Ngan HY, Cheng DK, Ng TY. Methotrexate infusion in low-risk gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1579-82.
- 15- Smith EB, Weed JC Jr, Tyrey L, Hammond CB. Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: results of methotrexate alone versus methotrexate-folinic acid. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(1):88-92.
- 16- Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond CB. 5-day Methotrexate for women with metastatic gestational trophoblastic. *Gynecol Oncol.* 1994;54(1):76-9.
- 17- Matsui H, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, Seki K, et al. Relapse rate of patients with low-risk gestational trophoblastic tumor initially treated with single-agent chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):616-20.
- 18- McNeish IA, Strickland S, Holden L, Rustin GJ, Fokkett M, Seckl MJ, et al. Low-risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1838-44.
- 19- Kohorn EI. Negotiating a staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. A progress report. *J. Reprod Med.* 2002;47:445.
- 20- Moodley M, Tunkyi K, Moodley J. Gestational trophoblastic syndrome: an audit of 112 patients. A south African experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(2):234-9.
- 21- Lurain JR. Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(2):113-24.
- 22- Hoffman MS, Fiorica JV, Gleeson NC, Roberts WS, Cavanagh D. A single institution experience with weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol.* 1999;60(2):262-4.
- 23- Homesley HD, Blessing JA, Schlaerth J, Rettenmaier M, Major FJ. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;39(3):305-8.
- 24- Alici S, Eralp Y, Saip P, Argon A, Basaran M, Topuz E, et al. Clinical characteristics of gestational trophoblastic disease at a single institute. *Tohoku J Exp Med.* 2002;197(2):95-100.