

### کوریوم کارسینوم و گرفتاری دستگاه عصبی مرکزی

دکتر کمالیان

در بین ۳۴۴۴ مورد اتوپسی که در مدت ۸ سال (۱۳۴۷ تا ۱۳۴۰) در بیمارستانهای دانشکده پزشکی دانشگاه تهران انجام گرفته است مجموعاً ۳ مورد کوریوکارسینوم جسم رحم وجود داشته که یک مورد آن با متاستاز به مخ همراه بوده است همچنین به یک مورد دیگر متاستاز کوریوکارسینوم در مخ یعنی مجموعاً به ۲ مورد از این تومور متاستاتیک در دستگاه عصبی مرکزی برخورد کرده ایم. در مورد دوم رحم و سایر قسمت‌های دستگاه تناسلی عاری از تومور بوده و کوریوکارسینوم اولیه از مبداء خارج دستگاه تناسلی مشخص نگردیده است. در این مورد چنانچه فرض کنیم کانون اولیه بر اثر رگرسین خودبخودی از بین رفته یا همراه جفت و جنین خارج گردیده باشد پس می‌توان گفت که در بین ۴ مورد کوریوکارسینوم رحمی ۲ مورد یعنی ۵۰ درصد انتشار متاستاتیک به دستگاه عصبی مرکزی در کار بوده است. در صورتیکه در همین سری در بین ۶۷ مورد تومور بدخیم اولیه ریه ۱۱ مورد (۹ مورد قطعی کارسینوم برونکونیک باضافه ۲ مورد از ۴ مورد متاستاتیک با منشاء نامشخص که احتمال دارد کانون اولیه ریوی در اتوپسی کشف نشده باشد) یعنی در حدود ۱۶ درصد متاستاز به مخ وجود داشت. علاوه بر این در موارد اتوپسی تحت مطالعه بطور کلی

هر چند در بیشتر کتب کلاسیک شیوع تومورهای متاستاتیک داخل جمجمه را در حدود ۳۰ درصد ذکر کرده اند ولی Sluger گزارش داده است که متاستازهای مغزی احتمالاً ۶۰ درصد تمام نئوپلاسمهای داخل جمجمه‌ای را شامل می‌گردد (۱). ضایعات متاستاتیک داخل جمجمه در ۲ درصد موارد نیز با گرفتاری نخاع شوکی و یا ریشه‌های اعصاب دم اسبی ( Qauda Equina ) همراه است (۲). کارسینومها و سارکومها تقریباً در تمام انواع خود دارای قابلیت ایجاد متاستاز در دستگاه عصبی مرکزی می‌باشند. ولسی کارسینومهای پستان و کلیه، ملانوکارسینوم (از مبداء پوست) و آدنوکارسینومهای لوله‌گوارش به ترتیب تومورهایی هستند که نسبت به نئوپلاسمهای بدخیم دیگر متاستاز آنها بیشتر در دستگاه عصبی مرکزی دیده می‌شود. بعد از این تومورها پیدایش متاستاز کوریوکارسینوم و آمبریونال کارسینوم در مخ شایعتر است (۳) ولی چنانچه شیوع کلی تومورهای مذکور با یکدیگر مقایسه کرد می‌توان گفت که متاستازهای کوریوکارسینوم و ملانوم بدخیم به نسبت بیشتر دستگاه عصبی مرکزی را مبتلا می‌سازد. متاستازهای کوریوکارسینوم در ۶۰ درصد موارد به ریه، ۳۰ تا ۴۰ درصد به جدار مهبل و بعد از آن بیشتر (در حدود ۱۷ درصد) به مغز انتشار می‌یابد (۲).

این مقاله در سمینار تروفویلاستیک معرفی شده است اسفند ماه ۱۳۵۴ بیمارستان جهان‌شاه صالح - دانشکده پزشکی رازی

استاد پاتولوژی دانشکده پزشکی داریوش کبیر

ندارد بایستی همیشه به این گرفتاری توجه داشت و برای تشخیص زود رس از امتحانات دستگاه تناسلی و اندازه گیری عیار گوناد و تروپین های جفتی در ادرار استفاده کرد. در بین ۱۷۹ بیمار مبتلا به تومورهای تروفوبلاستیک که از مبداء بافتهای حاملگی بوده اند در ۴۹ مورد هیچگونه شکایات تناسلی وجود نداشته و امتحان لگنی و بررسی پاتولوژیک کورتاژ آندومتر منفی بوده است. ۱۰ نفر از این مبتلایان تنها با شکایات عصبی مراجعه کرده اند (۸). بطوریکه در ۸ نفر علائم سوبژکتیو ناشی از ازدیاد فشار داخل جمجمه وجود داشته که در بیشتر آنها با خیز پایی و اختلالات شعوری همراه بوده است. در این بیمار علائم گرفتاری راههای هرمی بصورت همی پارزی مشخص می گردد و از دونفر آنها مایع نخاع خونی رنگ بدست می آید. علائم ناشی از خونریزی زیر آراکتوئید، کوری یکطرفه ثانوی به آمبولی تروفوبلاستیک شریان مرکزی شبکیه که با رتینیت پرولیفراتیو نیز همراه گردیده بود و پاراپارازی از یافته های کلینیکی دیگر بیماران مذکور بشمار می رود.

در مبتلایان به تراتوم و کوریوکاریسینوم اولیه دستگاه عصبی غیر از ازدیاد فشار داخل جمجمه بیشتر علائم مربوط به محل انتخابی تومور بروز می کند. دیابت بیمزه، بعضی از نظاهرات سندرم Parinaud، اختلالات ناشی از گرفتاری هیپوفیزمانند کم کاری تمام این غده (Panhypopituitarism) یا سندرم فرولیش (Frohlich's Syndrome) و بالاخره بلوغ زود رس از این دسته علائم بشمار می آید.

پاتولوژی: متاستاز کوریوکاریسینوم در داخل جمجمه معمولاً با جایگیری در داخل بافتهای عصبی همراه است. کانونها بیشتر در ضخامت ماده عصبی نیمکره های مخ مشاهده می گردد. با شیوع کمتر مخچه تنه دماغی و حتی نخاع شوکی ممکن است گرفتار گردد. البته تومور ممکن است با رشد خود به سطح مخ و پرده های مغز برسد. همچنین متاستازهای استخوانی تنه مهرها و استخوانهای سقف و کف جمجمه ممکن است به پرده های مخ پیشرفت نماید. ولی در مبتلایان به گرفتاری دستگاه عصبی چون معمولاً پراکندگی منتشر تومور در اعضا و احشای دیگر وجود دارد ادامه حیات آنها برای چنین پیشرفتی کافی نمی باشد و بسیار بندرت به گرفتاری پرده های مخ برخورد می گردد. کانون متاستاتیک

۶۴ مورد تومور اولیه و ۲۳ مورد تومور متاستاتیک دستگاه عصبی مرکزی مشاهده گردید یعنی تومورهای ثانوی این دستگاه در حدود یک سوم موارد را شامل می شود.

کوریوکاریسینوم اولیه خارج رحمی نادر است و در تخمدان لوله رحمی و با شیوع کمتر در بیضه مردها و در تراتومهای مדיاستن و خلف صفاق و همچنین در دستگاه عصبی مرکزی مشاهده می گردد و تراتومها و کوریوکاریسینومهای خارج دستگاه تناسلی در هر دو جنس و بیشتر در سنین قبل از بلوغ یا در حوالی دوره نوجوانی پدید می آید.

حتی یک مورد کوریوکاریسینوم اولیه کلیه گزارش داده اند که با متاستاز به مغز همراه بوده است (۴). در مطالعه ۱۳ مورد از نئوپلاسم های ژرمینال اولیه دستگاه عصبی مرکزی که در بخش پاتولوژی مرکز طبی دانشگاه میشیگان انجام گرفته است ۲ مورد کوریوکاریسینوم خالص و یک مورد تراتوم همراه کوریوکاریسینوم پیدا کرده اند (۵). بیماران در هر سه مورد پسر و سن آنها ۸ تا ۱۵ سال بوده است.

بطور کلی شیوع تراتوم های داخل جمجمه ای را در حدود ۵/۵ درصد نئوپلاسمهای اولیه داخل جمجمه ذکر کرده اند و در سنین کودکی (یعنی تا ۱۵ سالگی) این نسبت به ۲ درصد می رسد (۶). در دسته نئوپلاسمهای ژرمینال مذکور از ۸ تراتوم فقط یک مورد حاوی کوریوکاریسینوم بوده است.

غده صنوبری (Pineal Gland) و اطراف آن، ناحیه هیپوفیز و خلقی ترین قسمت حفره خلفی جمجمه سه ناحیه انتخابی برای پیدایش تراتوم و از جمله کوریوکاریسینوم اولیه دستگاه عصبی بشمار می رود (۷). تراتومهای و کوریوکاریسینومهای مخ بیشتر در جنس مذکر و در ۱۰ تا ۲۰ سال اول زندگی بروز می کند و گاهی در سنین بالاتر دیده می شود. تراتوم در نخاع شوکی نسبت به نواحی داخل جمجمه با شیوع حتی کمتر گزارش شده است و در هر دو جنس بیک نسبت مشاهده می گردد.

تظاهرات کلینیکی: کوریوکاریسینومهای از مبداء بافتهای حاملگی (Gestational Choriocarcinoma) گاهی ممکن است تنها با شکایات و علائم ناشی از متاستاز در دستگاه عصبی تظاهر نماید. بخصوص در زنها یک دوره توالد و تناسل می باشند و با علائم خونریزی داخل جمجمه ای مراجعه می کنند که تفسیر اتیولوژیک واضحی برای آن وجود

مانند تومور اولیه در بیشتر حجم خود نکروتیک و حاوی خونریزی است. نسج تومورال را به زحمت می‌توان بصورت حاشیه‌ای در قسمت محیطی کانون متاستاتیک و یا بصورت ندول متراکم در یکطرف ناحیه وسیع تری از خونریزی مشاهده کرد. در این تومور مانند ملانوم بدخیم در بافت عصبی اطراف کانون متاستاتیک نسبت به تومورهای دیگر خیز بدرجات پیشرفته‌تر دیده می‌شود بطوریکه گاهی بر اثر کانون تومورال واحداً ممکن است نصف یا حتی سراسر یک نیمکره مخ متورم گردد. از نظر میکروسکوپی در قسمتهایی که تومور محفوظ مانده است سلولهای تروفوبلاستیک بصورت صفحات و طنابهای سلولی متقاطع دیده می‌شود. گاهی عناصر تومورال زنده ناچیز بوده و برای پی بردن به آنها لازم است برشهای متعددی از تومور را بررسی نمود. هر دو نوع سلول تروفوبلاست در تومور وجود دارد که درجات مختلفی از آنپلازی در آنها مشاهده می‌گردد. سلولهای سیتوتروفوبلاست دارای سیتوپلاسم اغوزینوفیلیک حاوی دانه‌های ظریف یا با طرح مشبک و روشن می‌باشند. همچنین هسته آنها نسبت به پروتوپلاسم بزرگ و دارای نوکلئوپلاسم روشن با دانه‌های کروماتین و نوکلئول مشخص است. سلولهای سن سیتوتروفوبلاست دارای سیتوپلاسم فروان تر با کناره نامشخص و هسته‌های متعدد یا نامنظم پرکروماتین می‌باشند که در وسط یا قسمت محیطی سلول در یکطرف قرار می‌گیرند. سلولهای تروفوبلاستیک (بیشتر سیتوتروفوبلاستها) مبداء ترشح هورمون گوناد و تروپ می‌باشند و در کوریوکارسینومها مقادیر زیادی از این هورمون وارد خون و از ادرار دفع می‌گردد (در حدود ۱۰۰ هزار تا ۴ میلیون واحد بین‌المللی در ۲۴ ساعت). همچنین از نسج له کرده خود تومور این هورمون را می‌توان مجزا کرد. توسط کوریو- کارسینومها همچنین هورمون لاکتوژن (Human Placental Lactogen = HPL) ترشح می‌شود و معتقدند که مقدار آن

با میزان بدخیمی تومور نسبت معکوس دارد (۹). در صورتی که این موضوع به اثبات برسد از امتحان سروم و اندازه‌گیری میزان هورمون محرک رشد پستان که از مبداء جفتی است (Human Placental Somatom Ammotrophin = HSC) می‌توان برای کمک به تشخیص و تعیین پیش‌آگهی استفاده کرد. ترشح ماده محرک تیروئید و ماده‌ای از نوع بتایک گلبولین از بافت‌های تروفوبلاستیک و کوریوکارسینوم نیز باستناد رسیده است (۱۰ و ۱۱).

تراتومها و کوریوکارسینومهای نواحی ایی فیز، بطن سوم و هیپوفیز معمولاً بصورت تومورهای هستند که اغلب نواحی مجاور را فرا گرفته و حفره بطن سوم را بزودی پر می‌کنند و با هیدروسفالی همراه می‌گردند. بافت تومورال در قسمتهای از نوع کوریوکارسینوم نکروتیک، گوشتی و حاوی خونریزی است و در نواحی بالغ تراتومها کیستیک می‌باشد و با تراتومهای سایر نواحی تفاوتی ندارد.

پیش‌آگهی: متاستازهای مغزی کوریوکارسینومهای از مبداء بافت‌های حاملگی مانند متاستازهای کبدی و عیار بسیار بالای HCG بر خطر پیش‌آگهی نامساعد دلالت می‌کند زیرا درمان با مواد شیمیوتراپی بر روی متاستاز مغزی تأثیر چندانی ندارد و علاوه بر این خیز فراوان و خونریزی ناشی از تومور مخ به عوارض ناشی از جابجائی بافت مخ و هرنیاسیون منجر می‌گردد. کوریوکارسینومهای اولیه مخ و متاستازهای ناشی از انواع مبداء خارج از بافت‌های جفتی برخلاف کوریوکارسینومهای رحمی به مواد شیمیائی مانند متوترکسات و آکتینوماپسین چندان حساس نمی‌باشند. از طرف دیگر بطور کلی در ماده عصبی بافت مزانشیمی یا سلولهای بافعالیت ایمونولوژیک به مقادیر ناچیز وجود دارد و این خود علاوه بر سد خونی ورگی (Blood-Brain Barrier) در مقاومت تومور در برابر مواد شیمیائی مؤثر می‌باشد.

#### References

1. Anderson, W. A. D.: Pathology, sixth edition, Volum 2, P1848, The C. V. Mosly Co., 1971.
2. Edmonds, L. C. et al.: Extragenital choriocarcinoma. J. Pediat 76: 94-98, 1965.
3. Immunological identification of betaglobulin of the pregnancy zone in serum of patient with trophoblastic tumor. Excerpta Medica, Obst and Gynec 28. 7, S10, Abstract 2344, P 423, 1975.

4. Jaffeate, N.: Principles of Gynaecology, Fourth edition, P. 229, Butterworths, 1975.
5. Magrath, I. T., et al.: Medical presentation of choriocarcinoma. Brit Med J. 2: 633-637, 1971.
6. Mithatsch, N. J.: Primary choriocarcinoma of the kidney in a 49 year old woman. J. Wrol. 108: 537-539, 1972
7. Nishiyama, R. H. : Germinal neoplasma of the central nervous system. Arch Surg 93: 342-347, 1966.
8. Orgiazzi, J.: Plasma thyrotrophic activity in man with choriocarcinoma. J. Clin Endocrinol Metab 39: 653-657, Oct. 74.
9. Robbins, S. L.: Pathologic basis of disease. P1515 W. B. Saunders Co., 1971.
10. Rubinstein, L. J.: Tumor of the central nervous system, Atlas of Tumor Pathology, second series, fascicle 6, PP275 and 285 Armed Forces Institute of Pathology, Washington D. C., 1972.
11. Sluger, U. T.: Basic Neuropathology. P250: The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1970.