

## پیامدهای باروری به دنبال شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی در بیماران با نئوپلازی تروفوبلاستیک با ریسک کم

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۴/۲۲ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۴/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۴/۳۱

**زمینه و هدف:** حاملگی مولار، به‌ویژه بیماری تروفوبلاستیک پایدار حاملگی یکی از مسائل مهم و نگران‌کننده در طب مامایی و زنان است. اما آنچه بیش از بروز بیماری تروفوبلاستیک پایدار حاملگی و درمان آن اهمیت دارد، پیامدهای بارداری بعدی است. از آن‌جا که این بیماری بیشتر زنان در سنین باروری را درگیر می‌کند، از نکات مهم در موفقیت درمان پیامدهای باروری می‌باشد. هدف از این مطالعه، یافتن پیامدهای بارداری پس از انجام شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی در بیماران تروفوبلاستیک پایدار کم خطر می‌باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر بر روی ۷۴ بیمار که بین سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۳ با تشخیص نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی بارداری کم‌خطر به بیمارستان‌های فیروزگر و بیمارستان میرزا کوچک‌خان مراجعه کرده و یا ارجاع شده بودند، انجام شد. بیمارانی که پس از ساکشن کورتاژ مول (و یا هر حاملگی دیگری) به دلیل افزایش بیش از ۱۰٪ سطح  $\beta$ HCG برای سه هفته و یا در حد تغییر ۱۰٪ (پلاتو) برای چهار هفته، تحت شیمی‌درمانی با اکتینومایسین‌دی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. نتایج باروری بعدی این بیماران با استفاده از داده‌های مندرج در پرونده شان گردآوری و مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۷۴ بیمار که وارد مطالعه شدند ۸۴٪ زایمان موفق و بدون عارضه، ۴٪ سقط، ۴٪ تکرار مول، ۲/۷٪ پره‌اکلامپسی، ۵/۴٪ زایمان زودرس مشاهده شد. همچنین در بررسی کنونی هیچگونه مرده‌زایی و ناهنجاری جنینی نیز مشاهده نگردید.

**نتیجه‌گیری:** پیامدهای باروری پس از شیمی‌درمانی با اکتینومایسین، تفاوتی با افرادی که شیمی‌درمانی نمی‌شوند، ندارد.

**کلمات کلیدی:** شیمی‌درمانی، اکتینومایسین-دی، مول هیداتیفورم، نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی.

سهیلا امینی مقدم<sup>۱\*</sup>

سارا نوروزی<sup>۲</sup>

عارفه فیاضی<sup>۳</sup>

۱- گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان شریعتی، برج صدر.

کد پستی: ۱۳۳۸۳-۱۹۳۱۶

تلفن: ۲۲۲۱۱۶۸۸-۰۲۱

E-mail: Aminimoghaddam.s@iums.ac.ir

### مقدمه

پیامد جسمی و روحی به دنبال دارد.<sup>۱،۶</sup> شیوع بیماری تروفوبلاستیک بارداری در سرتاسر جهان در حدود ۰/۶ تا ۲/۳ مورد در هر هزار بارداری است.<sup>۸</sup> میزان بروز تخمینی این بیماری در مناطق مختلف دنیا بسیار متفاوت است. به‌عنوان مثال بر اساس گزارش‌ها، میزان بروز حاملگی مولار در ژاپن (دو مورد از هر هزار بارداری) حدود سه برابر اروپا و آمریکای شمالی (حدود ۰/۶ تا ۱/۱ در هر هزار بارداری) است. در ایالات متحده و اروپا، میزان بروز مول هیداتیفورم، به‌نسبت ثابت و در حد یک تا دو مورد در هر هزار بارداری می‌باشد. با این

حاملگی مولار بر اساس یافته بافت‌شناسی تکثیر غیرطبیعی تروفوبلاست تشخیص داده می‌شود. این بیماری بر اساس درجه‌ی تغییرات بافت‌شناختی و کاربوتایپ و نیز وجود و یا عدم وجود اجزای رویانی به دو گروه مول کامل و مول ناکامل دسته‌بندی می‌شود.<sup>۱</sup> نئوپلازی تروفوبلاستیک پایدار بارداری، یکی از بدخیمی‌های زنان است که بیشتر زنان جوان را درگیر می‌کند<sup>۲-۵</sup> و

گرفتند، سطح سرمی هورمون گنادوتروپین انسانی در دو هفته اول پس از تخلیه مول می‌تواند به‌عنوان یک شاخص قوی برای شناسایی افراد مبتلا در مراحل اولیه استفاده شود.<sup>۱۰</sup> از دیگر عوامل خطر مهمی که در بروز بیماری تروفوبلاستیک بارداری نقش دارد، می‌توان به سابقه پیشین حاملگی مولار اشاره کرد.<sup>۱۱</sup> مطالعه حاضر با هدف بررسی پیامدهای باروری به دنبال شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی در بیماران با نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی با خطر کم انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع کوهورت و به صورت گذشته‌نگر انجام شده است. جامعه آماری بیماران با سابقه نئوپلازی تروفوبلاستیک پایدار با خطر کم مراجعه کننده یا ارجاع شده بین سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۹۳ به بیمارستان‌های میرزا کوچک خان و فیروزگر تهران را دربرمی‌گیرد که پس از تخلیه رحمی تحت شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی ( $1/25 \text{ mg/m}^2$ ) قرار گرفته‌اند.

بر این اساس از میان جامعه آماری، ۷۴ بیمار که پرونده آن‌ها در دسترس بود و با معیارهای ورود به مطالعه هم‌خوانی داشته و قابل پیگیری از طریق شماره‌های تماس درج شده در پرونده بودند با رعایت ملاحظات مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری مبتنی بر هدف بوده و نتایج بر مبنای تجزیه و تحلیل داده‌ها به‌دست آمد. در این مطالعه پیامدهای باروری بیماران با سابقه نئوپلازی تروفوبلاستیک پایدار که در فاصله ۱۲ و بالاتر که پس از پایان شیمی‌درمانی با داکتینومایسین (Dactinomycin) یا اکتینومایسین ( $0.5 \text{ mg}$  Actinomycin) با نام تجاری داکیلون (Celon Laboratories Ltd., Hitech City, Telangana, India) از کارخانه سلون ساخت کشور هندوستان (Celon Company, India) باردار شده بودند<sup>۱۲</sup> با بررسی متغیرهای زیر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت: سن، شاخص توده بدنی، چندمین زایمان بیمار (باریتی)، مدت زمان شیمی‌درمانی، سقط خود به‌خودی، زایمان زودرس خود به‌خودی، پره‌اکلامپسی، مرده‌زایی، مالفورمسیون جنینی، نتایج نامطلوب مادری، تکرار حاملگی مولار. به‌منظور اعتبارسنجی در این پژوهش داده‌های معیوب از نظر محتوای تحقیق حذف گردیده‌اند و همانطور که بیان گردید ۷۴

حال، شیوع انواع بیماری تروفوبلاستیک بارداری در آسیا و آفریقا نسبت به اروپا بیشتر است.<sup>۱۱،۱۲</sup> نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی بر اساس سیستم نمره‌دهی تغییر داده شده‌ی FIGO به دو دسته تقسیم می‌شوند:

اگر مجموع امتیازات حاصل از سیستم نمره‌دهی FIGO که بر اساس فاکتورهای مختلفی مانند سن زمان تشخیص بر اساس سال، نتیجه حاملگی پیشین، فاصله حاملگی پیشین و اخیر، سطح سرمی پیش از آغاز درمان BHCG، بزرگترین سائز تومور (رحم یا متاستاز)، محل متاستاز، تعداد متاستازهای مشخص شده و تعداد داروها در شیمی‌درمانی شکست خورده‌ی پیشین، تعیین می‌شود، کمتر از هفت باشد، بیماری تروفوبلاستیک با خطر کم در نظر گرفته می‌شود.

چنانچه مجموع امتیازات حاصل از سیستم نمره‌دهی FIGO بر اساس شاخص‌های گفته شده، هفت و بالاتر از هفت باشد بیماری تروفوبلاستیک با خطر بالا می‌باشد.

در مطالعات مختلف اثربخشی بهتر اکتینومایسین در مقایسه با متوتروکسات گزارش شده اما پیامدهای بارداری به دنبال شیمی‌درمانی در بیماران با بیماری تروفوبلاستیک کم خطر کمتر بررسی شده است.<sup>۹-۱۲</sup> همانطور که گفته شد بیماری تروفوبلاستیک حاملگی بیماری بدخیمی است که با پیدایش شیمی‌درمانی درمان‌پذیر شده است.<sup>۱۳،۱۴</sup>

روش‌های تصویربرداری تشخیصی برای این بیماری تمایل سونوگرافی و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی است. Rahmani و همکاران مطالعه‌ای ترتیب دادند که در آن به مقایسه یافته‌های این دو روش در شناسایی توده‌های رحمی این بیماری بود.<sup>۵</sup> این مطالعه شامل ۱۸ بیمار بود. در نهایت آن‌ها به این نتیجه رسیدند که سونوگرافی داپلر داده‌های دقیق تشخیصی را فراهم می‌کند و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی در مورد ضایعات پیچیده نقش تکمیلی دارد و توجه به این مورد اگر در آینده نیاز به آمبولیزاسیون باشد، دارای اهمیت است.

نئوپلازی تروفوبلاستیک بارداری از تکثیر بیش از حد و نامناسب تروفوبلاست‌ها پس از خاتمه بارداری مولار ایجاد می‌شود. Aminimoghaddam و همکاران در پژوهش خود به بررسی ارزش گنادوتروپین جفتی انسانی (BHCG) به‌عنوان یک شاخص در پیگیری درمان بیماران مبتلا به مول پس از تخلیه و ساکشن پرداختند و نتیجه

بودند. از لحاظ شاخص توده بدنی نیز بیماران در سه گروه توده بدنی (۱ کمتر از ۲۰، ۲، ۲۰ الی ۲۴ و ۳) بالاتر از ۲۵ دسته‌بندی شدند. نتایج نشان داد چهار نفر (۴/۵٪) از بیماران در گروه اول، ۶۵ نفر (۸۷/۸٪) در گروه دوم و پنج نفر (۶/۷٪) در گروه سوم قرار داشتند. در گروه افراد با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۰، همگی زایمان موفق و بدون عارضه داشتند. در افراد با شاخص توده بدنی ۲۰ تا ۲۴، ۸۴/۶۱٪ زایمان بدون عارضه، ۳/۰۷٪ پره‌اکلامپسی، ۶/۱۵٪ زایمان زودرس، ۴/۶۱٪ تکرار مول و ۱/۵۳٪ سقط مشاهده شد (جدول ۱). متوسط زمان شیمی‌درمانی در مطالعه‌ی اخیر ۸/۵ هفته بود. بر این اساس در بیمارانی که چهار دوز (هشت هفته) اکتینومایسین دریافت کرده بودند، ۶۵ بیمار (۸۷/۸۳٪) قرار داشتند که در بین آن‌ها ۸۶/۲٪ زایمان موفق و بدون عارضه، ۳/۱٪ زایمان پیش از موعد، ۳/۸٪ پره‌اکلامپسی، ۳/۱٪ تکرار حاملگی مولار و ۴/۶٪ سقط مشاهده شد. در بیمارانی که بیشتر از چهار دوز (بیشتر از هشت هفته) اکتینومایسین دریافت کرده بودند، ۶۶/۷٪ زایمان موفق و بدون عارضه، ۲۲/۲٪ زایمان پیش از موعد، ۱۱/۱٪ از تعداد کل شش نفر تکرار حاملگی مولار مشاهده شد (جدول ۲).

نتایج نشان داد در گروه بیماران نولی‌پار ۱۹ بیمار قرار گرفتند که از آن‌ها ۱۰/۵۲٪ زایمان پیش از موعد، ۷۸/۹۴٪ زایمان موفق و بدون عارضه، ۵/۲۶٪ تکرار حاملگی مولار و ۵/۲۶٪ مورد سقط مشاهده شد.

در گروه بیماران پریمی‌پار نیز ۳۰ بیمار قرار داشتند که ۳/۳۳٪ زایمان پیش از موعد، ۸۶/۶۶٪ زایمان موفق و بدون عارضه، ۶/۶۶٪ حاملگی مولار دوباره و ۳/۳۳٪ سقط داشتند. همچنین در گروه بیماران مولتی‌پار ۲۵ بیمار قرار داشتند که از بین این بیماران، ۴٪ زایمان پیش از موعد، ۸٪ عارضه‌ی پره‌اکلامپسی، ۸۴٪ زایمان موفق و بدون عارضه و ۴٪ سقط را در اولین بارداری پس از شیمی‌درمانی تجربه کردند (جدول ۳).

بررسی‌های آماره‌های توصیفی نشان داد ۶۲ نفر از بیماران معادل ۸۳/۷۸٪، زایمان موفق و بدون عارضه جنینی و مادری را تجربه کردند. بنابراین ۱۶/۲۲٪ بیماران مورد مطالعه پیامدهای نامطلوب باروری پس از شیمی‌درمانی را تجربه کردند، اما نکته قابل توجه اینکه فراوانی مرده‌زایی، ناهنجاری جنینی، مالفورماسیون جنینی و نتایج نامطلوب مادری در جامعه آماری مورد بررسی صفر بود.

داده باقی‌مانده به‌عنوان نمونه مورد بررسی قرار گرفته‌اند. معیارهای ورود و خروج مطالعه عبارتند از: بیماران با بیماری تروفوبلاستیک پایدار با خطر کم (امتیاز FIGO کمتر از هفت) که دارای اولین حاملگی مولار بودند، تحت درمان قرار گرفتند. بهبودی (منفی شدن سطح  $\beta$ HCG) در بیماران بدون سابقه شیمی‌درمانی پیشین و متعاقب اولین حاملگی مولار پس از تخلیه رحمی تحت شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی صورت گرفت. همچنین به‌منظور شروع فرایند بارداری، حداقل یک سال پس از اتمام شیمی‌درمانی (منفی شدن سطح  $\beta$ HCG) سپری شد. اگر امکان تماس با بیماران از طریق اطلاعات پرونده جهت آگاهی از حاملگی بعدیشان امکان‌پذیر نبود، از مطالعه خارج شدند.

در این پژوهش علاوه بر بررسی آماره‌های توصیفی، از برآورد فاصله‌ای با فاصله اطمینان ۹۵٪ به‌منظور بررسی تطابق یافته‌های حاصل از این پژوهش با داده‌های مربوط به سطح جامعه استفاده شد. در این زمینه با استفاده از فاصله اطمینان می‌توان گفت با اطمینان ۹۵٪ نسبت واقعی جمعیت در چه حدودی قرار می‌گیرد. همچنین داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS statistical software, version 22 (IBM, Armonk, NY, USA) و Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) مورد بررسی قرار گرفتند.

## یافته‌ها

ویژگی‌های جمعیتی و بالینی با بررسی فراوانی چهار ویژگی سن، مدت شیمی‌درمانی، پارتیتی و شاخص توده بدنی مورد ارزیابی قرار گرفت. بررسی‌های صورت گرفته بر روی گروه‌های مختلف سنی از نظر شیوع برخی از پیامدهای باروری به دنبال شیمی‌درمانی در افراد با نتوپلازی تروفوبلاستیک با خطر کم نشان داد، در گروه سنی ۴۰ سال و بالاتر نیز دو بیمار قرار داشتند که همگی موفق به زایمان‌های بدون عارضه مادری و جنینی شدند.

از ۵۴ نفری که در گروه سنی ۲۰ تا ۲۹ سال قرار داشتند ۸۳/۳۳٪ زایمان موفق و بدون عارضه، ۵/۵۵٪ زایمان پیش از موعد، ۳/۷٪ پره‌اکلامپسی، ۱/۸۵٪ حاملگی مولار دوباره و ۵/۵۵٪ سقط داشتند. گروه سنی ۳۰ تا ۳۹ سال شامل ۱۷ بیمار، ۸۳/۳۵٪ زایمان موفق و بدون عارضه، ۵/۸۸٪ زایمان پیش از موعد و ۱۱/۷۶٪ حاملگی مولار

جدول ۱: پیامدهای بیماری نئوپلازی تروفوبلاستیک پایدار با خطر کم و شاخص توده بدنی

شاخص توده بدنی	زایمان بدون عارضه	پره اکلامپسی	زایمان زودرس	تکرار مول	سقط	مجموع
<۲۰	۴	۰	۰	۰	۰	۴
۲۰-۲۴	۵۵	۲	۴	۳	۱	۶۵
بیش از ۲۵	۳	۰	۰	۰	۲	۵
مجموع	۶۲	۲	۴	۳	۳	۷۴

جدول ۲: مدت زمان انجام شیمی درمانی و شیوع برخی از پیامدهای بیماری نئوپلازی تروفوبلاستیک پایدار با خطر کم

مدت زمان شیمی درمانی	زایمان بدون عارضه	پره اکلامپسی	زایمان زودرس	تکرار مول	سقط	مجموع
چهار دوره	۵۶	۲	۲	۲	۳	۶۵
چهار دوره >	۶	۰	۲	۱	۰	۹
مجموع	۶۲	۲	۴	۳	۳	۷۴

جدول ۳: پارتی بیماران و شیوع برخی از پیامدهای بیماری نئوپلازی تروفوبلاستیک پایدار با خطر کم

نوع پارتی	زایمان بدون عارضه	پره اکلامپسی	زایمان زودرس	تکرار مول	سقط	مجموع
نولی پار	۱۵	۰	۲	۱	۱	۱۹
پریمی پار	۲۶	۰	۱	۲	۱	۳۰
مولتی پار	۲۱	۲	۱	۰	۱	۲۵
مجموع	۶۲	۲	۴	۳	۳	۷۴

## بحث

تروفوبلاستیک بارداری، ۲۲ بیمار را در فاصله‌ی سال‌های ۱۹۶۶ تا ۱۹۹۶ پیگیری کرده و مورد مطالعه قرار دادند. از این ۲۲ زن با تومور تروفوبلاستیک بارداری که شیمی‌درمانی شده بودند، ۹ نفر معادل ۴۰/۹٪ زایمان ترم داشتند.<sup>۱۷</sup>

مطالعه Altieri و همکاران نشان داد که در زنان با سابقه مول هیداتیدفورم، خطر ابتلای دوباره به آن در بارداری‌های بعدی افزایش می‌یابد.<sup>۱۳</sup> در مطالعه‌ی حاضر میزان تولد نوزاد زنده ۶۸٪ مورد از ۷۴ نفر (۹۱/۸۹٪) بود که تعداد ۶۲ مورد از این زایمان‌های زنده (۹۱/۱۷٪)، زایمان موفق بدون عوارض نامطلوب مادری و جنینی بودند. این نتایج نسبت به مطالعات پیشین مشابه بالاتر و

در بسیاری از مطالعات مشخص شده است که بیماران مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک بدخیم حاملگی به‌جز خطر تکرار بارداری‌های مولار بعدی، می‌توانند پیامدهای باروری طبیعی را پشت سر بگذارند. نتایج مطالعات Matsui و همکاران، در ارتباط با بررسی پیامدهای اولین حاملگی مجدد در زنان مبتلا به بیماری تروفوبلاستیک حاملگی نشان داد که میزان نوزادان متولد شده به‌ترتیب ۸۰٪، ۶۸/۱٪ و ۷۹/۱٪ می‌باشد.<sup>۱۸</sup> همچنین Lan و همکاران در گزارش موردی خود با عنوان نتایج بارداری پس از یک سال شیمی‌درمانی در بیماران با تومور

میزان شیوع پره‌اکلامپسی این مطالعه (۲/۷٪) کمتر بود.<sup>۱۶</sup> برآورد فاصله‌ای شیوع پره‌اکلامپسی در مطالعه حاضر با حدود اطمینان ۹۵٪، بین ۱/۶ تا ۳/۸٪ به‌دست آمد. بنابراین نتایج حاصله از این مطالعه نشان داد بروز پره‌اکلامپسی با احتمال ۹۵٪ کمتر از میزان بروز آن در جامعه نرمال (سه تا ۴٪) بوده است.

در مطالعه Yarandi و همکارانشان که نتایج درمان با دوز منفرد اکتینومایسین با متوتروکسات در درمان بیماری تروفوبلاستیک با خطر پایین صورت گرفته بود، نتایج کلی درمان تفاوت آشکاری وجود نداشت، ولی در این مطالعه پیامدهای بارداری به‌دنبال درمان با اکتینومایسین مورد بررسی قرار نگرفته بود.<sup>۹</sup>

در مطالعه Rezavand و همکارانش بر روی ۷۹۳ زن با تشخیص حاملگی مولار و طبیعی، دو گروه از نظر میزان بروز مرده‌زایی، حاملگی نابه‌جا، زایمان زودرس و پره‌اکلامپسی در بارداری مجدد تفاوت معناداری نداشتند.<sup>۱۶</sup> Garret و همکاران در مطالعه خود به بررسی پیامدهای بارداری پس از یک حاملگی مولار پرداختند، آنان مشاهده کردند که پیامدهای بارداری در این زنان مشابه سایر عموم جامعه می‌باشد.<sup>۲۰</sup> در مطالعه‌ی حاضر نیز ۱۶/۲۲٪ بیماران مورد مطالعه پیامدهای نامطلوب باروری پس از شیمی‌درمانی را تجربه کردند، اما نکته قابل توجه اینکه بروز غالب عوارض نامطلوب مادری و جنینی مورد مطالعه ناچیز، در حد جامعه نرمال و گه‌گاهی کمتر از آن بوده و پیامدهای باروری پس از شیمی‌درمانی با اکتینومایسین پذیرفتنی می‌باشد، به‌طوری‌که پیامدهای مرده‌زایی، ناهنجاری جنینی، مالفورماسیون جنینی و نتایج نامطلوب مادری در جامعه آماری مورد بررسی صفر بود.

نتیجه گرفتیم که شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی تأثیری در افزایش پیامدهای نامطلوب بارداری، پس از یک‌سال از پایان شیمی‌درمانی ندارد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل مطالعه کوهورت گذشته‌نگر بر روی زنان با تشخیص نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی بارداری کم خطر مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های فیروزگر و بیمارستان میرزا کوچک‌خان در ده سال ۱۳۸۳ الی ۱۳۹۳ است. از کلیه پرسنل زحماتش کلینیک زنان بیمارستان فیروزگر و میرزا کوچک‌خان و تمام شرکت‌کنندگان که در این پژوهشی شرکت نمودند، صمیمانه تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

امیدوارکننده‌تر به‌نظر می‌رسد.<sup>۱۳</sup> و<sup>۱۷</sup> بررسی ۴۲ ساله مرکز بیماری‌های تروفوبلاستیک New England نشان داده است بیماران مبتلا به مول کامل بدون عارضه، ۱۳۳۷ بارداری بعدی داشتند که منجر به ۱۰۱ تولد پره‌ترم (۷/۵٪) شده است.<sup>۲</sup> همچنین Lan و همکارانش، ۴/۵۴٪ زایمان پیش از موعد را در جمعیت مورد مطالعه خود گزارش نمودند. در این مطالعه شیوع زایمان پیش از موعد به‌دنبال شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی ۵/۴٪ مشاهده گردید که برآورد فاصله‌ای آن با حدود اطمینان ۹۵٪، بین ۳ تا ۱۰٪ به‌دست آمد. بنابراین بروز زایمان پیش از موعد در این مطالعه با احتمال ۹۵٪ با بروز آن در جامعه نرمال (۴٪) همخوانی داشت.<sup>۱۷</sup>

Kim و همکارانش در پژوهش خود ۱۱۵ بیمار را در اولین بارداری به‌دنبال شیمی‌درمانی مورد مطالعه و بررسی قرار دادند و در نتایج این پژوهش بیان شد، بروز حاملگی مولار مجدد ۴/۳٪ است.<sup>۱۹</sup> همچنین Lan و همکارانش در جمعیت مورد مطالعه خود، تکرار مول را ۴/۵۴٪ گزارش نمودند.<sup>۱۷</sup> در مطالعه حاضر نیز شیوع تکرار حاملگی مولار به‌دنبال شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی ۴/۰۵٪ مشاهده گردید که برآورد فاصله‌ای آن با حدود اطمینان ۹۵٪، بین صفر تا ۰/۳٪ به‌دست آمد. بنابراین بروز تکرار حاملگی مولار با احتمال ۹۵٪ نزدیک بروز آن در جامعه نرمال (۰/۴٪) بوده است.<sup>۱</sup> در این زمینه همچنین Garret و همکاران خطر ابتلا به حاملگی مولار مجدد در جامعه مورد مطالعه حدود ۱٪ گزارش و پیشنهاد کردند که به بیمارانی که دچار حاملگی مولار شده‌اند، می‌توان در مورد پیامدهای بارداری بعدی اطمینان خاطر داد.<sup>۲۰</sup> همچنین در این مطالعه شیوع سقط به‌دنبال شیمی‌درمانی با اکتینومایسین-دی ۴/۰۵٪ مشاهده گردید که برآورد فاصله‌ای آن با حدود اطمینان ۹۵٪، بین صفر تا ۸٪ به‌دست آمد. بنابراین نتایج حاصله از این مطالعه نشان داد بروز سقط با احتمال ۹۵٪ کمتر از میزان بروز آن در جامعه نرمال (۱۵٪) در ایران و جهان) بوده است.<sup>۱۶</sup> این نتیجه با گزارش ارایه شده بروز سقط (۴/۵۴٪) در جمعیت مورد مطالعه Lan و همکارانش، همخوانی داشت. اما Braga, Rezavand و همکارانشان (به‌ترتیب به میزان ۱۵/۵ و ۲۱/۶۸٪) میزان بالاتری از سقط را در جمعیت مورد مطالعه خود گزارش کردند که از دلایل آن هم می‌توان به تفاوت در نوع مطالعه اشاره نمود.<sup>۲۱</sup> همچنین شیوع پره‌اکلامپسی را Braga و Rezavand در جمعیت مورد مطالعه به‌ترتیب ۱/۸٪ و ۱/۴٪ گزارش نمودند که از

## References

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al, editors. Williams Obstetrics. 24<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2014.
- Berek JS, Novak E, editors. Berek and Novak's Gynecology. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
- Aminimoghaddam S, Maghsoudnia A. Unusual presentation of invasive mole: a case report. *J Reprod Infertil* 2017;18(1):205-9.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Epidemiology, genetics and molecular biology of gestational trophoblastic disease. In: Gershenson D, McGuire W, Gore M, Quinn MA, Thomas G, editors. Gynecologic Cancer: Controversies in Management. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2004: 545-54.
- Rahmani M, Foroozi S, Akhavan S, Yarandi F, Aminimoghaddam S. Role of imaging in assessment of gestational trophoblastic neoplasia and transvaginal Doppler ultrasound versus pelvic dynamic contrast enhanced MRI. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(S1):49-50.
- Berkowitz RS, Goldstein DP. Clinical practice. Molar pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360(16):1639-45.
- Garner E, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(6):959-68.
- Cahill PDJ, Wardle PG. Bleeding and pain in early pregnancy. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High Risk Pregnancy: Management Options. 3<sup>rd</sup> ed. London; Saunders Elsevier; 2006. P. 84-104.
- Yarandi F, Mousavi A, Abbaslu F, Aminimoghaddam S, Nekuie S, Adabi K, et al. Five-day intravascular methotrexate versus biweekly actinomycin-d in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a clinical randomized trial. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):971-6.
- Shahbazian N, Razi T, Razi S, Yazdanpanah L. Comparison of the efficacy of methotrexate and actinomycin D in the treatment of patients with stage I low risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN). *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:78.
- Shobeiri Jafari M, Vejdani R, Sayyah Melli M, Ouladsahebmadarek E, Mostafa Garebaghi P, Atashkhouei S, et al. Comparison of methotrexate-folinic acid versus pulsed actinomycin-d in treatment of stage I, low risk gestational trophoblastic neoplasia: a randomized clinical trial. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014;17(91):1-11.
- Gilani MM, Fariba B, Behtash N, Ghaemmaghami F, Moosavi AS, Rezaeif E. The WHO score predicts treatment outcome in low risk gestational trophoblastic neoplasia patients treated with weekly intramuscular methotrexate. *J Cancer Res Ther* 2013;9(1):38-43.
- Altieri A1, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003;4(11):670-8.
- Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2636-43.
- Aminimoghaddam S, Yarandi F, Nejadalam F, Taftachi F, Noor bakhsh F, Mahmoudzadeh F. Human chorionic gonadotrophin as an indicator of persistent gestational trophoblastic neoplasia. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:44.
- Rezavand N, Kamrava Manesh M, Veisi F, Zangeneh M, Basiri S, Rezaei MA. Survey on subsequent pregnancy outcome after molar pregnancy. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013;16(54):1-6. [Persian]
- Lan Z, Hongzhao S, Xiuyu Y, Yang X. Pregnancy outcomes of patients who conceived within 1 year after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor: a clinical report of 22 patients. *Gynecol Oncol* 2001;83(1):146-8.
- Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsuhashi A, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2004;49(7):531-4.
- Kim JH, Park DC, Bae SN, Namkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1998;71(1):108-12.
- Garrett LA, Garner EI, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy outcomes in patients with molar pregnancy and persistent gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2008;53(7):481-6.
- Braga A, Maestá I, Michelin OC, Delmanto LR, Consonni M, Rudge MV, et al. Maternal and perinatal outcomes of first pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia in Brazilian women. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):568-71.

## Outcome of pregnancy subsequent to chemotherapy with Actinomycin-D in low risk gestational trophoblastic neoplasia

Soheila Aminimoghaddam  
M.D.<sup>1\*</sup>  
Sara Norouzi M.D.<sup>2</sup>  
Arefeh Fayazi M.D.<sup>3</sup>

1- Department of Obstetrics & Gynecology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Obstetrics & Gynecology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Pediatrics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Sadr Tower, Shariati Ave., Tehran, Iran.  
Post code: 19316-13683  
Tel: +98- 21- 22211688  
E-mail: Aminimoghaddam.s@iums.ac.ir

### Abstract

Received: 04 Mar. 2017 Revised: 13 Jul. 2017 Accepted: 21 Jul. 2017 Available online: 22 Jul. 2017

**Background:** The histological terminology of persistent gestational trophoblastic disease (GTD) is an excessive abnormal trophoblast. GTN will mostly occur after the molar pregnancy; while, it might occur after each kind of pregnancy such as abortion, ectopic pregnancy (EP), etc. too. The follow-up process is of interest to scholars as a mandatory procedure in patients with GTN for detecting the recurrence. This disease is frequently seen in reproductive ages. It should be noticed that an approach for assessing the success in this procedure carried out by monitoring outcomes of pregnancy after chemotherapy.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted on patients with GTN who were referred to Firoozgar and Mirza Koochak Khan teaching hospitals during 10 years, starting from 2004. The inclusion criterion was patients with low-risk persistent GTN after molar pregnancy, EP, and abortion, that treated with single agent chemotherapy actinomycin-D. After following the patients for 12 months, patients with serum  $\beta$ HCG lower than 5 mIU/ml, who intended to have child were allowed to become pregnant. The following items were observed in the study: age, body mass index (BMI), parity, chemotherapy duration, and pregnancy outcomes such as spontaneous abortion or preterm labor, pre-eclampsia, stillbirth, fetal malformation, and repeated molar pregnancy.

**Results:** 74 patients were monitored, 83.78% of them had uncomplicated pregnancy and labor, 4.05% had the abortion, 4.05% had second molar pregnancy, 2.7% had pre-eclampsia, 5.40% had preterm labor. Moreover, stillbirth and malformation did not occur in this study even after chemotherapy treatment. There was not any significant correlation between age, BMI, parity, and chemotherapy duration with pregnancy outcomes.

**Conclusion:** The outcomes of pregnancy after chemotherapy with actinomycin-D is similar to the general population who did not have chemotherapy. The abortion rate and repeated molar pregnancy were similar between population and sample too. Thus, the study shows that the cured patients with low-risk GTN have as much chance of having a normal pregnancy as normal women. In other words, treatment with actinomycin-D does not have any adverse effect in future pregnancies.

**Keywords:** actinomycin D, chemotherapy, gestational trophoblastic disease, hydatidiform mole.