

الحمل بعد المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية الحملية

محمد سبوسوب*

الملخص

خلفية البحث وهدفه: دراسة تأثير المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية في الخصوبة وفي نتائج الحمل اللاحق، وهل للحمل دور في نكس المرض؟.

مواد البحث وطرائقه: المريضات المعالجات لأورام الطبقة المغذية الحملية (GTN) في مشفى التوليد الجامعي بدمشق بين عامي 2015 - 2005 اللواتي استجبن على المعالجة الكيماوية حتى وصلن إلى مرحلة الهجوع. وبعد ذلك استمررن بمراجعتي أو التواصل معي، واستبعدنا المريضات اللواتي أجري لهن استئصال الرحم كجزء من المعالجة، أو بعدها لسبب آخر، واقتصرنا في الدراسة على المريضات بعمر 35 سنة، أو أقل (العمر المناسب للحمل).

النتائج : بلغ عدد المريضات المعالجات خلال مدة الدراسة (2005-2015) 1225 مريضة ، صنفت 715 مريضة منهن في الفئة منخفضة الخطورة، و 510 مريضات في الفئة عالية الخطورة، وكانت نسبة الهجوع الأولي %91 في الفئة منخفضة الخطورة (651/715)، وقامت 64 مريضة فحُوِّلن إلى الفئة عالية الخطورة، وسجلت نسبة هجوع في الفئة عالية الخطورة %86.2 (495/574)، وكانت النسبة الإجمالية للبقاء على قيد الحياة %96.98 (1188/1225).

استُبعدت 527 مريضة من الدراسة (47 بسبب استئصال الرحم بشكل أولي، و 83 بسبب استئصال رحم ثانوي بعد النكس ، و 241 بسبب عدم إمكانية التواصل معهن، و 119 لتجاوزهن الـ 35 سنة وعدم وجود رغبة بالحمل، و 37 وفيات)؛ أي اقتصرت دراسة الحمل اللاحقة (وهو موضوع البحث) على 698 مريضة ، نجح حصول الحمل عند 694 وأخفق عند أربع مريضات لأسباب تتعلق بالزوج ، ولم يُلاحظ أي دليل على نقص الخصوبة بعد المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية. بلغ عدد الحمل المثبتة 2097 حملاً ، تكرر الحمل الرحمي في 43 حالة، أي بنسبة (%2.05)؛ أي ما يعادل نحو سبعة أضعاف النسبة الشائعة لحدوث الرحمي العدارية، وحدث الإجهاض في 303 حالات؛ أي بنسبة (%14.46)، وكانت نسبة الإجهاض أعلى بوضوح ($P=0.0053$) عند المريضات اللواتي حملن خلال 6 أشهر من انتهاء المعالجة الكيماوية، من نسبته عند اللواتي انتظرن مدة أطول، وانتهى الحمل بولادة مبكرة في 11 حالة وانتهى 13 حملاً بالإملاص، وتمت ولادة الحمل الباقية (1727) (%82.35) في تمام الحمل ، وسجلت أربع حالات لتشوّهات خلقية ، وسجلت حالات نكس لورم الطبقة المغذية الحملية بعد الحمل الجديد، كانتا عبارة عن تكرر الرحمي العدارية على شكل رحي غازية .

الإستنتاج :لم يكن هناك نقص في الخصوبة بعد المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية ، فيمكن للمريضات اللواتي عولجن لأورام الطبقة المغذية أن يتوقعن حصول حمل مستقبلية طبيعية، مع أنه من الأفضل تجنب الحمل مدة 12 شهراً على الأقل بعد انتهاء المعالجة الكيماوية . ولاخوف من تجربة الحمل من جديد لعدم وجود ارتفاع في نسبة التشوّهات الخلقية، و عدم وجود فرصة عالية للنكس، ولإقلال من الخوف من حصول الحمل عند بعض المريضات يجب تضافر الجهود النفسية الاجتماعية مع العناية الطبية .

* مدرس في قسم التوليد - كلية الطب - جامعة دمشق.

Pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia

Mohamad Sabsoub*

Abstract

Objective: Study of the effect of chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN) on fertility and the outcome of subsequent pregnancy and whether pregnancy plays a role in the relapse of the disease

Materials and methods: patients treated for GTN at Maternity Hospital-damascus university between 2005- 2015 who responded to chemotherapy until they reached the stage of remission and then continue my review or communicate with me ,we excluded patients who had hysterectomy as part of or after treatment for another reason ,we limited the study to patients aged 35 years or younger (appropriate age for pregnancy).

Results: The number of patients treated during the study period (2005 – 2015) was 1225 patients, of which 715 were classified in the low risk group and 510 in the high risk group. The first remission rate was 91% in the low risk group (651/715), sixty-four patients resisted treatment and became a high risk group, a remission rate was recorded in the high risk group 86.2% (495/574), and the overall survival rate was 96.98% (1188/1225).

527 patients were excluded from the study (47 because primary hysterectomy, 83 due to secondary hysterectomy after relapse, 241 because of lack of communication with them, 119 because they are over 35 years of age and lack of desire to conceive and 37 deaths), so the study of subsequent pregnancies (the subject of research) was limited to 698 patients, pregnancy was obtained in 694 patients and failed in four patients for reasons related to the husband. No evidence of lack of fertility was observed after chemotherapy for GTN.

The number of confirmed pregnancies was 2097, repeat molar pregnancy in 43 cases (2.05%) equivalent to about seven times the common incidence of hydatidiform mole. Abortion occurred in 303 cases (14.46%), the rate of abortion was significantly higher ($P=0.0053$) among patients who were pregnant within 6 months after the end of treatment than those who waited longer. Pregnancy ended with an early birth in 11 cases and 13 pregnancies ended in stillbirth and the remaining pregnancies (1727) (82.35%) were born at full conception , four cases of congenital abnormality were recorded. Two relapse cases of GTN were recorded after the new pregnancy and they were repeated molar pregnancy in the form of invasive mole.

Conclusion: There was no lack of fertility after chemotherapy for GTN, and patients who have been treated for GTN can expect normal future pregnancies, although it is best to avoid pregnancy for 12 months after the end of chemotherapy.

There is no fear of pregnancy experience again because there is no increase in the incidence of congenital malformation and no high chance of relapse, and in order to reduce fear of pregnancy in some patients, psychosocial care must be combined with medical attention.

Keywords: chemotherapy, gestational trophoblastic tumour, subsequent pregnancy outcome

* Lecturer in the Department of Obstetrics - Faculty of Medicine - University of Damascus.

المقدمة:

استقلاب حمض الفوليك الذي هو الفيتامين الأساسي في

تطور الجنين³.

وفي هذا البحث درسنا الخصوبة بعد المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية الحملية، ونسب الإجهاض والإملاص، والولادة المبكرة، والولادة بتمام الحمل، والتشوهات الخلقية عند المريضات المعالجات في مشفى التوليد الجامعي بدمشق.

مواد البحث وطرائقه:

أدخلت في الدراسة مريضات أورام الطبقة المغذية (GTN) المقبولات في مشفى التوليد الجامعي بدمشق بين عامي 2005 و 2015 اللواتي خضعن للمعالجة الكيماوية واستجبن لها حتى وصلن إلى مرحلة الهجوع ، ثم وضعن على برنامج متابعة سريرية ومخبرية وشعاعية استمرت سنة لمريضات الفئة منخفضة الخطورة ، وستين لمريضات الفئة عالية الخطورة ، وقد صُنِفَت المريضات حسب الجدول الانذاري ل FIGO المعتمد لدى منظمة الصحة العالمية (WHO) (≥ 6 نقاط لمنخفضات الخطورة، و ≤ 7 نقاط لعاليات الخطورة) (الجدول 1).

إنَّ التطور الملحوظ في تدبير أمراض الطبقة المغذية الحملية ونسب الشفاء العالية التي تم تحقيقها مع المحافظة على وظيفة الإنجاب عند مريضات أورام الطبقة المغذية الحملية (GTN) بالاكْتفاء بالمعالجة الكيماوية وعدم اللجوء للمعالجة الجراحية باستئصال الرحم إلا في الحالات المعنّدة¹، ونظراً إلى أنّ هذه الأورام أكثر شيوعاً بين النساء الشابات، ولديهن الرغبة بحمول مستقبلية بعد إنهاء المعالجة الكيماوية، أصبح من المهم بمكان دراسة المستقبل الإيجابي لهؤلاء المريضات، خاصة بعد الدراسات التي بيّنت إمكانية حدوث ضعف في وظيفة المبيض بنسبة 46.8% عند المريضات اللواتي استخدمن الايتوبوسايد². ودراسة إمكانية نكس الورم المغذي في حال حصول حمل جديد ، وكون هذا الحمل طبيعياً، أو أنه قد يتعرقل بمشكلات حملية مهمة كالإجهاض، أو تكرر الحمل الرحوي، أو التشوهات الخلقية بسبب المعالجة الكيماوية المضادة للسرطان إذا أخذنا بالحسبان التأثيرات المطفرة والمسخية للأدوية السامة للخلايا. فعلى سبيل المثال فإنّ الميتوتركسات الذي يستعمل في المعالجة الكيماوية يثبط

الجدول (1): الجدول الانذاري للـ (GTN) حسب منظمة الصحة العالمية (WHO)

FIGO score	0	1	2	4
Age	<40	≥ 40		
Antecedent pregnancy	Mole	Abortion	Term	
Interval months from index pregnancy	<4 mo	4- ≤ 7	7-<13	≥ 13
Pre-treatment serum hCG (IU/l)	<10 ³	10 ³ < 10 ⁴	10 ⁴ - <10 ⁵	$\geq 10^5$
Largest tumour size (including uterine tumour)	<3 cm	3-<5cm	≥ 5 cm	
Site of metastases	Lung *	Spleen kidney	GIT	Brain liver
Number of metastases	0	1 - 4	5 - 8	>8
Previous failed chemotherapy			Single drug	≥ 2 drugs

وعُرفَ الهجوع بأنه الحصول على ثلاثة معايير سلبية لـ B-hCG في المصل بفواصل أسبوعية مع غياب المظاهر السريرية والشعاعية للمرض^{4,5}.

عولجت مريضات الفئة منخفضة الخطورة بدواء واحد هو الميتو تركسات، وعولجت مريضات الفئة عالية الخطورة بمشاركة عدة أدوية ضمن بروتوكول (EMA-CO) (ايتوبوسايد+ميتوتركسات+أكتينومييسين د+سيكلوفوسفاميد + فنكرستين)، وسمح للمريضات بالحمل بعد انتهاء مدة المتابعة، وتم التشديد على نصحن بعدم الحمل مدة سنة على الأقل بعد إتمام المعالجة الكيماوية لمنخفضات الخطورة، وستنتن لعاليات الخطورة. ثم رُصدَ حصول الحمل ومصيره بمتابعة الحوامل منهن في مشفى التوليد، أو في عيادتي الخاصة، أو بالتواصل مع المريضات، أو أطبائهن (المريضات من محافظات القطر جميعها) وسجلت المعلومات جميعها في استمارة خاصة، تضمنت المعلومات الموجودة في إضبارة المريضة مع معلومات تم الحصول عليها من التواصل مع المريضة نفسها، أو مع الطبيب الذي تابع حالة الحمل عندها، وقام بتوليدها، بحيث سئلت المريضة عن رغبتها بالحمل ومعالجة العقم واستخدام موانع الحمل والدورة الطمثية، وقصة الحمل السابقة، ونتائجها (إن وجدت)، وإسبب عدت المريضات اللواتي أجري لهن استئصال الرحم كجزء من المعالجة، أو بعدها لسبب آخر، واقتصرنا على المريضات بعمر 35 سنة أو أقل (العمر المناسب للحمل). وكان متوسط مدة المتابعة من انتهاء المعالجة الكيماوية وحتى حصول الحمل وانتهائه (4.9±9.8 سنوات).

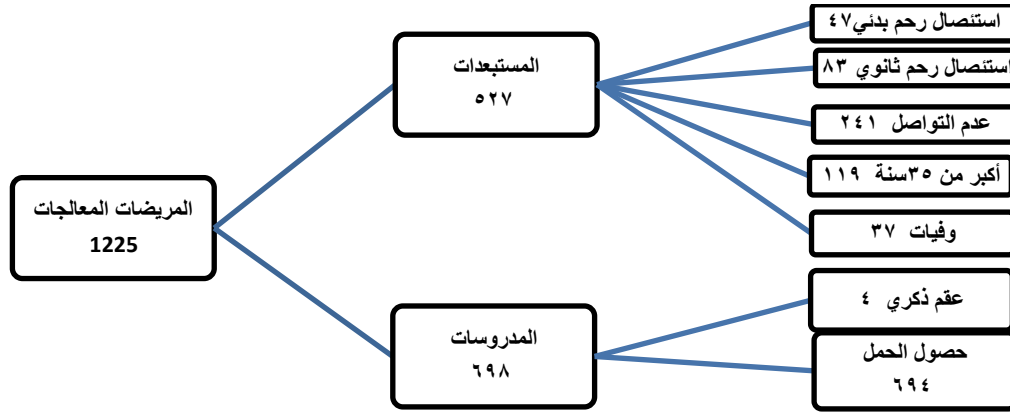
بلغ عدد المريضات المعالجات بين عامي (2005-2015) 1225 مريضة، صنفت 715 مريضة منهن في الفئة منخفضة الخطورة، و 510 مريضات في الفئة عالية الخطورة، وكانت النسبة الإجمالية للبقاء على قيد الحياة لمريضات أورام الطبقة المغذية في مشفانا 96.98% (1188/1225).

وإسبب عدت 527 مريضة من الدراسة (47 بسبب استئصال الرحم بشكل أولي، و 83 بسبب استئصال رحم ثانوي بعد النكس، و 241 بسبب عدم إمكانية التواصل معهن، و 119 لتجاوزهن الـ 35 سنة وعدم وجود رغبة بالحمل، و 37 وفيات) أي اقتصرت دراسة الحمل (وهو موضوع البحث) على 698 مريضة.

النتائج :

بلغ عدد مريضات الـ (GTN) اللواتي طبقت عليهن المعالجة الكيماوية في مشفى التوليد الجامعي بدمشق خلال مدة الدراسة (2005-2015) 1225 مريضة، صنفت 715 مريضة منهن في الفئة منخفضة الخطورة، و 510 مريضات في الفئة عالية الخطورة، وكانت نسبة الهجوع الأولي 91% في الفئة منخفضة الخطورة (651/715)، وحولت الـ (64) مريضة المقاومات للفئة عالية الخطورة، ووصلن إلى الهجوع، وسجلت نسبة هجوع 86.2% في الفئة عالية الخطورة (495/574)، وعولجت المريضات المقاومات (83 مريضة) بالبروتوكول الخاص بالحالات المعقدة (VAC) (فنكرستين-أكتينومييسين د-سيزيلاتين)، أو (EMA-EP) (ايتوبوسايد + ميتوتركسات + أكتينومييسين د + ايتوبوسايد + سيزيلاتين) مع اللجوء لاستئصال الرحم عند 44 مريضة منهن حتى وصلن إلى الهجوع؛ وحدث النكس بشكل تالي عند 78 مريضة، اثنتان من الفئة منخفضة الخطورة (0.30%) وصلتا إلى الهجوع بالمعالجة الكيماوية فقط، و 76 مريضة (15.35%) من الفئة عالية الخطورة. وصلت 39 مريضة منهن إلى الهجوع مرة ثانية بالمعالجة الكيماوية مع استئصال الرحم، في حين توفيت المريضات الـ 37 الباقيات نتيجة الانتشار الواسع للمرض، وتطور المقاومة الدوائية لديهن، وإخفاق أشكال المعالجة الإضافية الجراحية والشعاعية كلها. وبالنتيجة كانت النسبة الإجمالية للبقاء على قيد الحياة لمريضات أورام الطبقة المغذية في مشفانا 96.98% (1188/1225).

وإستُبعدت 527 مريضة من الدراسة (47 بسبب استئصال الرحم بشكل أولي، و83 بسبب استئصال رحم ثانوي بعد المقاومة والنكس، و241 بسبب عدم إمكانية التواصل معهن، و119 لتجاوزهن الـ 35 سنة وعدم وجود رغبة بالحمل، و37 وفيات)؛ أي اقتصرَت دراسة الحمل (وهو موضوع البحث) على 698 مريضة، نجح حصول الحمل عند 694 منهن، وأخفق عند أربع مريضات لأسباب تتعلق بالزوج، و لم يُلاحظ أي دليل على نقص الخصوية بعد المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية وما ذكر جميعه موضَّح (في الشكل 1).



الشكل (1): بيان تفصيلي لمريضات الدراسة المعالجات والمستبعدات والمدرسات.

واستمرت 1727 حالة إلى تمام الحمل (82.35%)، وسجلت 4 حالات لتشوهات خلقية (منغولية - تحليل تحتي - تشوهات بالأطراف - شفة أرنب)، ولم ندرس علاقة التشوهات بالمعالجة الكيماوية في مجموعة الدراسة لعدم تشابهها ولصغر العينة. وكان متوسط وزن الولادة عند المواليد في تمام الحمل 410 ± 3205 غ (بمدى 4500-2300)، وهو مشابه للمخططات المرجعية القياسية. وسُجِّلت حالاتًا نكس لورم الطبقة المغذية الحملية بعد الحمل الجديد، كانتا عبارة عن تكرر الرحي العدارية ولكن على شكل رحي غازية كما سبق شرحه. وبعض النسوة اللواتي حصلن على حمل ناجح ونتاج جيد غيرن رأيهن وتشجعن لتكرار تجربة الحمل وحصلن (على 2-5 حمل)، لذلك قارنا نتاج الحمل الأول بعد المعالجة الكيماوية بنتائج مجموع الحمل (الجدول 2).

كان متوسط أعمار المريضات المدرسات 25.5 سنة (بمدى 15-35 سنة). تكرر حدوث الرحي العدارية في 43 حالة، أي بنسبة (2.05%)؛ أي ما يقارب سبعة أضعاف النسبة العادية لحدوث الرحي العدارية في سورية (0.3%)⁶، وما لفت نظرنا تكرر الرحي العدارية عند ثلاث مريضات مرات عدّة (5-11 مرة) دون حصول أي حمل طبيعي لديهن مع أنّ المريضة الأولى لجأت لطفل الأنبوب في إحدى محاولاتها، وتكررت الرحي العدارية عند الثانية مع أنّها حملت من زوج جديد غير زوجها الأول، وكان الحمل الرحوي الجديد في إحدى المرات عند كل من المريضتين عبارة عن رحي غازية احتاجت معالجة كيماوية. وحدث الإجهاض في 303 حالات؛ أي بنسبة (14.46%)، و11 حالة ولادة مبكرة، و13 ولادة لجنين ميت.

كانت نسبة الإجهاض أعلى بوضوح ($P=0.0053$) عند المريضاات اللواتي حملن خلال 6 أشهر من انتهاء المعالجة الكيماوية من نسبته عند اللواتي انتظرن مدة أطول وكذلك فقد تكرر الحمل الرحوي في الحمل الأول التالي للمعالجة الكيماوية في 25 حالة، وكانت النسبة العليا عندما حصل الحمل خلال الستة أشهر الأولى التالية لانتهاء المعالجة الكيماوية ، أمّا فيما يتعلق بالولادة في تمام الحمل والولادات الباكرة والإملاص فكانت النسب متقاربة، ولم تكن هناك فوارق إحصائية مهمة بين المجموعات الثلاث و(المخطط1) يوضّح ذلك .

الجدول (2): مقارنة نتاج الحمل الأول بعد المعالجة الكيماوية ونتاجات مجموع الحمل:

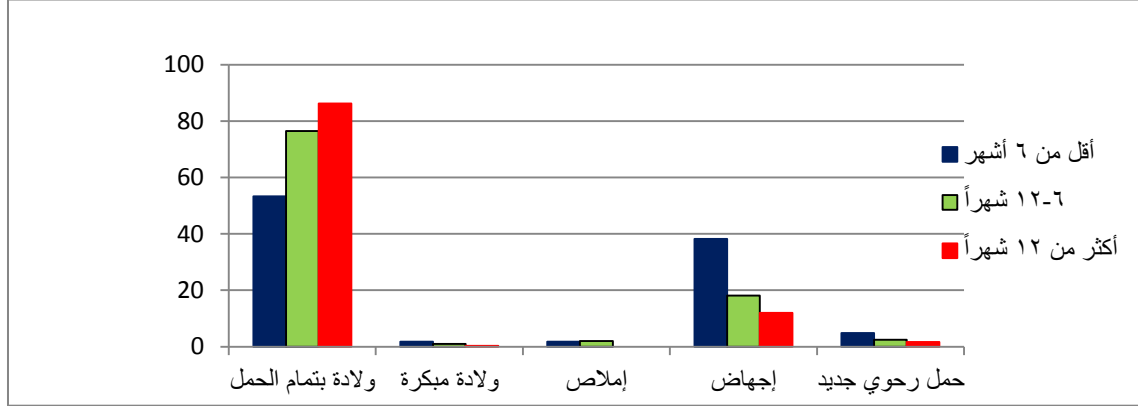
نتاج الحمل	جميع الحمل		الحمل الأول		P-value
	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	
ولادة بتمام الحمل	1727	82.35	885	79.51	NS
ولادة مبكرة	11	0.52	7	0.63	NS
مليص	13	0.62	7	0.63	NS
إجهاض	303	14.46	189	16.98	NS
حمل رحوي جديد	43	2.05	25	2.25	NS
المجموع	2097	100	1113	100	NS

NS= غير مهم إحصائياً

وبنتيجة المقارنة لم نجد فوارق إحصائية لأي من نتاجات الحمل ($P<0.05$) بين الحمل الأول ومجموع الحمل. ودرسنا نتاج الحمل الأول حسب المدة الفاصلة بين انتهاء المعالجة الكيماوية وحدث الحمل فحصلنا على النتائج الموضّحة في(الجدول 3).

الجدول(3): نتاجات الحمل الحاصلة حسب المدة الفاصلة من انتهاء المعالجة الكيماوية حتى حصول الحمل التالي :

نتاج الحمل	أقل من 6 أشهر		6 - 12 شهراً		أكثر من 12 شهراً	
	العدد	%	العدد	%	العدد	%
ولادة بتمام الحمل 885	88	53.34	156	76.47	641	86.16
ولادة مبكرة 7	3	1.81	2	0.98	2	0.27
مليص 7	3	1.81	4	1.96	0	-
إجهاض 189	63	38.19	37	18.14	89	11.96
حمل رحوي جديد 25	8	4.85	5	2.45	12	1.61
المجموع 1113	165		204		744	



المخطط(1): مقارنة نتائج الحمل حسب طول فترة الانتظار قبل الحمل

تَلَحَّظُ ارتفاع نسبة الإجهاض وتكرر الرحي العذارية عند حصول الحمل قبل مضي 6 أشهر على انتهاء المعالجة الكيماوية ، في حين تقاربت نسب باقي نتائج الحمل عند حصول الحمل بعد الانتظار مدة أطول. ولدراسة تأثير نمط المعالجة في نتائج الحمل قارناها بين مجموعة المريضات اللواتي عولجن بدواء واحد (الميتوتركسات) ومجموعة المريضات اللواتي عولجن بمشاركة أدوية عدّة (EMA-CO) فحصلنا على النتائج الموضّحة في (الجدول 4).

الجدول (4): مقارنة المعالجة الكيماوية بدواء واحد أو بمشاركة أدوية عدّة

رحى عذارية		إجهاض		مليص		ولادة مبكرة		ولادة بتمام الحمل		نمط المعالجة
%	العدد	%	العدد	%	العدد	%	العدد	%	العدد	
2.08	30	14.48	209	0.55	8	0.49	7	82.40	1189	المعالجة بدواء واحد
1.99	13	14.37	94	0.76	5	0.61	4	82.26	538	المعالجة بالمشاركة الدوائية
>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05		P-Value

تَلَحَّظُ من (الجدول 4) تقارب النسب، وعدم وجود فوارق إحصائية بالنسبة إلى نتائج الحمل كلّها بين المجموعتين. ولدى متابعة المريضات اللواتي ولدن في تمام الحمل سُجِّلت حالاتنا تمزق رحم عفوي في أثناء المخاض انتهت إحداها بالوفاة بسبب النزف الحاد، وانتهت الأخرى باستئصال الرحم الولادي.

المناقشة :

بلغ عدد المريضات المعالجات في مشفانا 1225 مريضة، وبعد حذف المريضات المستبعدات من الدراسة اقتصرَت دراسة الحمل على 698 مريضة، و كان متوسط أعمارهن 26.5 سنة (بمدى 15 - 35 سنة)، نجح الحمل عند جميعهن عدا أربعة منهن، وكان سبب العقم ذكرياً، أي أننا لم نجد أي دليل على نقص الخصوبة بعد المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية، وتناسب ذلك مع

إنّ التطور الملحوظ في معالجة أورام الطبقة المغذية ونسب الشفاء العالية (95%)⁷ التي أمكن تحقيقها أدى إلى زيادة عدد الباقيات على قيد الحياة، ونظراً إلى أنّ أغلب هؤلاء المريضات في سن النشاط التناسلي، برز الانتباه نحو التأثيرات البعيدة للمعالجة الكيماوية على وظيفة المبيض، وعودة الخصوبة، وسلامة الحمل التالي في حال حصوله.

الدراسات الأخرى إذ لم تُظهر أي نقص في نسبة الخصوبة بعد المعالجة الكيماوية لـ (GTN)^{3,8}

يمكن لمريضات الـ (GTN) أن يترددن في الحصول حمل جديد خوفاً من النكس ومن التشوهات الخلقية والإجهاض^{9,10,11}، وفيما يتعلق بهذا الموضوع فإنه يبدو أن تصنيع الجريبات هو حدثية طويلة عند النساء الطبيعيات. فقد بينَ Gougeon أن المدة الكامنة للنمو من الجريب الابتدائي إلى جريب دوغراف كان في حدود 6-12 شهراً¹². وهل للأدوية المضادة للسرطان تأثير في الجريبات الابتدائية التي هي قيد التطور؟ فإن البويضة التي تطورت خلال المدة القصيرة بعد انتهاء المعالجة الكيماوية يمكن أن تكون معرضة لأذية الجينات، أو تأثيرات مشوهة محرصة بالأدوية المضادة للسرطان. وذكر في دراسة أخرى أن الإلقاح بعد مدة وجيزة من المعالجة الكيماوية بالسيكلوفوسفاميد يمكن أن تنتهي بنسبة عالية من إخفاق الحمل، ونسبة عالية من التشوهات عند الفئران¹³؛ لذلك أصبح من الحيوي أن نحدد مدة السلامة بين التوقف عن العلاج الكيماوي والإخصاب.

وأكثر الباحثين أوصوا بالامتناع عن الحمل مدة أطول من 12 شهراً بعد الهجوع لأن 90% من حالات النكس البدئية تحصل في هذه المدة¹⁴⁻¹⁵. وعدّ آخرون أن الانتظار مدة أطول إلزامي،¹⁶ إذ يمكن أن يكون هناك تأثير نفسي سلبي على المريضات اللواتي جزين حملاً مخففاً في حال حصول حمل آخر غير ناجح، ويجب عدم إهمال خطورة التأخر في تشخيص النكس،¹⁷ ونحن من جهتنا كنا نشدد على المريضات بضرورة منع الحمل مدة سنة على الأقل بعد انتهاء المعالجة.

ومع ذلك فإن 133 مريضة لم يلتزم بالتعليمات، وكانت نتيجة ذلك الحصول على 165 حملاً قبل مضي ستة أشهر على انتهاء المعالجة الكيماوية، كانت نسبة الإجهاض عندهن أعلى بوضوح (P=0.0053) من نسبته عند اللواتي

انتظرن مدة أطول؛ وكذلك بالنسبة إلى تكرر الرحي العدارية (الجدول 3) و(المخطط 1)

وهذا كان واضحاً في الأدب الطبي أيضاً إذ أكدت الدراسات أهمية عدم حصول الحمل خلال ستة أشهر^{18,19,20,21}.

وبعض النسوة اللواتي حصلن على حمل ناجح ونتاج جيد غيرن رأيهن وتشجعن للحصول على حمل آخر وحصلن (على 2-5 حمل)، لذلك كان عدد الحمل الإجمالي في دراستنا 2097 حملاً، انتهت هذه الحمل على الشكل الآتي:

1727 ولادة بتمام الحمل (82.35%)، و 13 جنيناً ميتاً (0.62%)، و 11 ولادة مبكرة (0.53%)، و 303 إجهاضاً عفواً (14.45%)، و 43 حملاً رحوياً جديداً (2.05%) (الجدول 2)، وهذه النتائج كانت متناسبة مع نتائج الدراسات العالمية في هذا الموضوع³⁻⁹⁻¹¹⁻²²⁻²³⁻²⁴

وقارنا نتاج الحمل الأول بعد المعالجة الكيماوية بنتائج مجموع الحمل فلم نجد فوارق إحصائية فيما يخص أي من نتاجات الحمل (P>0.05) بين الحمل الأول ومجموع الحمل (الجدول 2).

ولحظنا أن نسبة الإجهاض كانت أعلى بوضوح عند المريضات اللواتي حملن خلال 6 أشهر من انتهاء المعالجة الكيماوية 38.19% (63/165 حملاً) من نسبته عند اللواتي حملن خلال 6-12 شهراً 18.4% (37/204)، وكان لهذا الفارق أهمية إحصائية (P=0.0053)، في حين كانت النسبة أقل قليلاً 11.96% (89/744) من سابقتها عند اللواتي حصل عندهن الحمل بعد 12 شهراً (الجدول 3)، وهذه النتائج كانت مخالفة لنتائج إحدى الدراسات التي توصلت إلى عدم وجود تأثير للمعالجة الكيماوية في زيادة نسبة الإجهاض (P=0.08)، لا بل في مختلف نتاجات الحمل خلال 6 أشهر من انتهاء المعالجة الكيماوية²⁵، على نقيض الدراسات الأخرى التي وافقت نتائجنا، وبينت أن نسبة حدوث الإجهاض والإملاص والرحي أعلى عند اللواتي حملن خلال ستة أشهر من انتهاء المعالجة

الكيميائية مقارنة باللواتي انتظرن مدة أطول، وأكدت أهمية عدم حصول الحمل خلال هذه المدة¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹. وقمنا بالمقارنة بين المريضات اللواتي تعالجن بدواء واحد (منخفضات الخطورة) بعاليات الخطورة اللواتي عولجن بمشاركة أدوية عدّة (EMA-CO) من حيث نتاج الحمل، ولم نجد أية فوارق بين المجموعتين (الجدول 4).

وبشكل موافق لدراستنا لم تجد دراسات أخرى أي اختلاف بين المجموعتين فيما يتعلق بتكرار الحمل الرحمي والإجهاض والإملاص^{3,21,26}.

وعلى النقيض من ذلك وجدنا دراسة واحدة قارنت الدواء المفرد بالمشاركة الدوائية، وتوصلت إلى وجود اختلاف بين المجموعتين مبينة أنّ نسبة الحمل كانت أعلى عند مجموعة الدواء المفرد ونسبة الإجهاض كانت أعلى في مجموعة المشاركة الدوائية²⁷.

والتخوف الآخر المتعلق بالحمل المستقبلي الذي عبرت عنه المريضات وذووهن هو التطور الثانوي للـ (GTN) في الحمل اللاحقة إذ أعربت (حسب إحدى الدراسات)

55% من المريضات عن خوفهن من النكس، وهذا كان أكثر وضوحاً عند النساء اللواتي لديهن أطفال²⁸. وقد لاحظنا

في دراستنا كما هو واضح في (الجدول 2) تكرار الحمل الرحمي في 43 حالة؛ أي بنسبة (2.05%)، أي ما يقارب سبعة أضعاف النسبة العادية لحدوث الرحي العدارية في سورية⁶ (0.3%) وكان ذلك مشابهاً لنتائج الدراسات

الأخرى^{3,18,24}. ولكن إحدى الدراسات وجدت أنّ ارتفاع نسبة تكرار الحمل الرحمي غير مرتبطة بالمعالجة الكيميائية ذاتها إذ كان تكرار الرحي أعلى حتى عند المريضات اللواتي

ترجع عندهن الـ hCG عفوياً عقب إفراغ الحمل الرحمي الأولي دون اللجوء للمعالجة الكيميائية، وهذا بالضبط ما وجدناه عند بعض مريضات الدراسة إذ كان من اللافت للنظر تكرار الرحي العدارية عند ثلاث مريضات عدداً من المرات (5-11 مرة) دون حصول أي حمل طبيعي لديهن مع

أنّ المريضة الأولى لجأت لطفل الأنبوب في إحدى محاولاتها وتكررت الرحي العدارية عند الثانية مع أنّها حملت من زوج جديد غير زوجها الأول، وكان الحمل الرحمي الجديد في إحدى المرات عند كل من المريضتين عبارة عن رحي غازية، واحتاج معالجة كيميائية.

وكانت نسبة الإملاص عند مريضات الدراسة متقاربة مع النسب العامة على نقيض الدراسات الأخرى التي أظهرت نسبة إملاص أعلى بعد المعالجة الكيميائية للـ (GTN) مقارنة بعامة الشعب^{3,7,29,30}.

أمّا بالنسبة إلى التشوهات الخلقية فقد عبرت كثير من المريضات من تخوفهن من محاولة الحمل من جديد خوفاً من التشوهات الخلقية التي قد تنتج عن الأدوية المضادة للسرطان التي استعملت في المعالجة الكيميائية للـ (GTN)، وفي دراستنا لم نتمكن من الربط بين التشوهات التي صادفناها عند مرضى الدراسة وبين المعالجة الكيميائية، أو بين أورام الطبقة المغذية نظراً إلى عددها القليل (4 حالات فقط)، وإلى عدم تشابهها، وقد وجدنا دراسة واحدة قيمت مريضات الكوريوكارسينوما اللواتي عولجن بمشاركة أدوية عدّة، ولحظت نسبة حدوث أعلى للتشوهات الخلقية³¹.

ولدى متابعة المريضات اللواتي ولدن في تمام الحمل سُجّلت حالتا تمزق رحم عفوي في أثناء المخاض انتهت إحداها بالوفاة بسبب النزف الحاد، وانتهت الأخرى باستئصال الرحم الولادي، ولم أجد حالات مشابهة في الأدب الطبي تربط بين ورم الطبقة المغذية الذي سبق وعولج بالمعالجة الكيميائية وتمزق الرحم العفوي، ولكن يفضل البحث عن تفسير لهاتين الحالتين، وكان تفسيري الخاص هو احتمال تشكل نقطة ضعف في جدار الرحم نتجت عن تندب مكان الورم الغازي للعضلة الرحمية، كانت هي نقطة انطلاق تمزق الرحم في أثناء المخاض، كما هو الأمر في حال حدوث تمزق الرحم العفوي في أثناء

المخاض عند من في سوابقها قصة انتقاب رحم، وبناء عليه يفضل إجراء قيصرية انتخابية لهؤلاء المريضات.

3-الاهتمام بالمراقبة السريرية والنفسية في أثناء الحمل الجديد، ونفي تكرار الحمل الرحوي، أو التشوه الخلقي.
4-إجراء دراسة على تأثير الـ(GTN) في الولادة الطبيعية، واحتمال تمزق الرحم.

التوصيات:

5-إجراء دراسة لحالات تكرار الرحي العذارية دون حصول حمل طبيعي عند المريضة نفسها في حال توافر الإمكانيات، عسى أن يكون لهذه الدراسة دور في الوقوف على السبب الرئيسي لحصول الرحي العذارية.

1-الحمل ممكن بعد انتهاء المعالجة الكيماوية لأورام الطبقة المغذية دون خوف من النكس، أو التشوهات الولادية، أو الإجهاض .

2-الانتظار مدة سنة بعد انتهاء المعالجة، والأفضل سنتان قبل حصول الحمل.

References

1. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 131(Suppl2):s 1236.
2. Matsui H, Seki K, Sekiya S, Takamizawa H. Reproductive status in GTD treated with etoposide. *J Reprod Med.* 1997; 42(2):104-10.
3. **Woolas RP, Bower M, Newlands ES, Seckl M, Short D, Holden L. Influence of chemotherapy for gestational trophoblastic disease on subsequent pregnancy outcome.** *Br J ObstetGynaecol.* 1998; 105(9):1032-5.
4. Lurian JR; et al : Gestational trophoblastic disease: treatment results at the Brewer Trophoblastic Diseases Center. *Obstetrics and gynecology,* 60: 354-360 (1982)
5. Hammond CB . Treatment of metastatic trophoblastic disease : Good and poor prognosis . *Am J ObstetGynecol* 115 : 45, 1973 .
6. رسالة ماجستير للدكتور مروان الحلبي (تدبير ومتابعة أورام الطبقة المغذية الحملية بإشراف الأستاذ الدكتور عماد الدين التتوخي - جامعة دمشق - كلية الطب البشري - مستشفى التوليد وأمراض النساء - 1994
7. 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.
8. Wong JM, Liu D, Lurain JR. Reproductive outcomes after multiagent chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2014; 59(5-6):204-8
9. Goldstein DP, Berkowitz RS, Bernstein MR. Reproductive performance after molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. *ClinObstetGynecol* 1984;27(1):221-227
10. Gershenson DM, Miller A, Champion VL, Cella D, Williams SD. Reproductive function after platinum-based chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors: a preliminary report of a questionnaire study. Presented at the 32nd meeting of the Society of Gynecologic Oncologist, Nashville, Tennessee, 2001.
11. Ngan HYS, Wong LC, Ma HK. Reproductive performance of patients with gestational trophoblastic disease in Hong Kong. *ActaObstetGynecolScand* 1988;67: 11-14.
12. Gougeon, A. (1996) Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypothesis. *Endocr. Rev.* , 17, 121-151.
13. Meirow, D., Epstein, M., Lewis, H. et al. (2001) Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum. Reprod.* , 16, 632-637.
14. Kohorn EI. How soon is it safe to undertake pregnancy after trophoblastic tumor. *GynecolOncol* 1999; 73: 343-344.
15. Mutch DG, Soper JT, Babcock CJ, Clarke-Pearson DL, Hammond CB. Recurrent gestational trophoblastic disease; experience of the southeastern regional trophoblastic disease centre. *Cancer* 1990;66: 978-982
16. Kjer JJ, Iversen T. Malignant trophoblastic tumours in Norway. Fertility rate after chemotherapy. *Br J Obstet Gynaecol*1990;97: 623-625.
17. Tuncer ZS, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *GynecolOncol* 1999;73: 345-347.
18. 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. *GynecolOncol.* 2001; 83(1):146-8.
19. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Seki K, Sekiya S. Outcome of subsequent pregnancy after treatment for persistent gestational trophoblastic tumour. *Hum Reprod.* 2002; 17(2):469-72.
20. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Tanaka N, Mitsunashi A, et al. Early pregnancy outcomes after chemotherapy for gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med.* 2004; 49(7):531-4.
21. 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. *GynecolOncol.* 2009; 112(3):568-71.

22. Rustin, G.J.S., Booth, M., Dent, J. et al. (1984) Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. *Br. Med. J.* , 288, 103–106.
23. Berkowitz, R.S., Bernstein, M.R., Laborde, O. et al. (1994) Subsequent pregnancy experience in patients with gestational trophoblastic disease New England Trophoblastic Disease Center, 1965–1992. *J. Reprod. Med.* , 39, 228–232.
24. Kim JH, Park DC, Bae SN, Namkoong SE, Kim SJ. Subsequent reproductive experience after treatment for gestational trophoblastic disease. *GynecolOncol.* 1998; 71(1):108-12. [Links]
25. Tuncer, Z.S., Bernstein, M.R., Goldstein, D.P. et al. (1999) Outcome of pregnancies occurring before completion of human chorionic gonadotropin follow-up in patients with persistent gestational trophoblastic tumor. *Gynecol. Oncol.* , 73, 345–347.
26. Williams J, Short D, Dayal L, Strickland S, Harvey R, Tin T, et al. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med.* 2014; 59(5-6):248-54.
27. Blagden SP, Foskett MA, Fisher RA, Short D, Fuller S, Newlands ES, et al. The effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and foetal outcome in women treated for gestational trophoblastic tumours. *Br J Cancer.* 2002; 86(1):26-30.
28. Wenzel L, Berkowitz R, Robinson S, Bernstein M, Goldstein D. Psychological, social and sexual effects of gestational trophoblastic disease on patients and their partners. *J Reprod Med* 1994;39(3):163–167.
29. Garner E, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res ClinObstetGynaecol.* 2003; 17(6):959-68.
30. Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. *J Reprod Med.* 2014; 59(5-6):188-94.
31. Goto S, Ino K, Mitsui T, Kikkawa F, Suzuki T, Nomura S, et al. Survival rates of patients with choriocarcinoma treated with chemotherapy without hysterectomy: effects of anticancer agents on subsequent births. *GynecolOncol.* 2004; 93(2):529-35.