

ХОРИОНКАРЦИНОМА ӨВЧНИЙ ХИМИ ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ҮР ДҮНГ СУДАЛСАН НЬ

Х.Ариунаа¹, Д.Янжинсүрэн²

¹*Хавдар Судлалын Үндэсний Төв*

²*Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль*

Abstract

CHEMOTHERAPY OUTCOME OF PATIENTS WITH CHORIOCARCINOMA

Kh.Ariunaa¹, D.Yanjinsuren²

¹*National Cancer Center of Mongolia*

²*Health Science University*

Background: Choriocarcinoma 15-20 new cases per year diagnosed at National Cancer Center of Mongolia. Due to insufficient necessary new drugs for choriocarcinoma patients, cancer center cannot provide the most useful treatment EMA/CO so patients were treated MAC or methotrexate, Adriamycin and cyclophosphamide. The outcomes of patients with choriocarcinoma treated with combined chemo drugs never been studied in Mongolia.

Goal: To evaluate the results of combined chemotherapy in choriocarcinoma at National Cancer Center of Mongolia.

Methods: Retrospective cohort review of 42 patients with choriocarcinoma who treated with MAC combination chemotherapy at NCC of Mongolia during 2004-2007. Based on MAC patients charts we evaluated clinical characteristics, level of HCG during treatment cycles, ultrasound changes and other lab tests.

Results: We treated 42 patients with choriocarcinoma from 2004 through 2007. All patients were treated with MAC combination chemotherapy at NCC. The number of cases with choriocarcinoma is increasing in each year. 37.5% of these patients were aged between 30-34 years old, so it shows maximum incidence occurs during child bearing years. The most common clinical characteristics were 44% bleeding, 32% lower abdominal quadrant pain related to disease stages, 36% cough, and 28% fever. Out of 42 patients 35% of them had lung metastasis which was significantly different than other gynecological cancer metastasis.

Conclusion: MAC combination treatment offers long-term disease-free survival and potential cure in patients with choriocarcinoma. The reported median survival in these group patients is 5 years. Importantly, 56% of patients were lived up to 5 years in remission.

Key words: National Cancer Center (NCC), Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Vincristine (EMA/CO), Methotrexate Adriamycin, Cyclophosphamide (MAC), Human chorionic gonadotropin (HCG)

Pp.26-30, Tables 5, Figures 3, References 9.

Үндэслэл: Трофобластынс хоргүй хэлбэр цулцан хураа нь 100000 жирэмслэлтэд 23-1299 тохиолддог бол хорт хавдар нь бага тохиолддог байна. Өмнөд Америк ба Европын орнуудад бага буюу дунд зэрэг (1000-1500 жирэмслэлт бүрд 1 тохиолдол) байдаг бол Ази болон Латин Америкийн орнуудад 12-500 жирэмслэлт бүрт 1 тохиолдол бүртгэгддэг байна [1]

1996 онд Солонгосын нийслэл Сөүл хотноо Трофобластын өвчний талаар хэлэлцсэн дэлхийн

8-р их хуралд эрдэмтэн, судлаач Д.Авирмэдийн хэлэлцүүлсэн “Трофоблатын өвчин Монголд” илтгэлд дээрх өвчин Монголд эмэгтэйчүүдийн хорт хавдрын дотор 2,9%-ийг эзэлж, 80% нь 30-аас доош насны залуу эмэгтэйчүүдэд тохиолдож байна. Тэдгээрийн 85% нь умайгаас цус алдсаны дараа, 17% уушгинд, 28% үтрээний орчимд үсэрхийлсэн үедээ оношлогджээ [2].

Трофобласт өвчний бага эрсдэлт бүлэг болох цулцан хураа өвчин нь дан хими эмчилгээнд бүрэн

эдгэрдэг бол өндөр эрсдэлт хорионкарцинома нь дан хими эмчилгээнд үр дүн өгөх нь бага бөгөөд хавсарсан хими эмчилгээнд илүү мэдрэг байдаг байна. 1979 онд шинээр бүртгэгдсэн этопосид, метатрексат, дактиномицин, циклофосфамид, винкристин (EMA/CO) эмүүдийн хавсарсан эмчилгээ нь 5 жил амьдрах хугацаа 86.2% болж батлагдсан байна [4].

Хавдар Судлалын Үндэсний Төвд хорионкарцинома оношоор жилд 15-20 шинэ тохиолдол бүртгэгддэг бөгөөд эдгээр өвчтөнд шинэ эмийн дутуу байдлаас шалтгаалан хамгийн үр дүнтэй EMA/CO эмчилгээ хийгддэггүй MAC буюу метатрексат, адриамицин, циклофосфамид эмчилгээ хийгддэг.

Манай оронд хийгдэж байгаа хавсарсан хими эмчилгээний үр дүнг тооцсон судалгаа байхгүй байгаа нь энэ судалгааг хийх үндэслэл болсон.

Зорилго: Хавсарсан хими эмчилгээгээр эмчлэгдсэн хорионкарциномтай өвчтөнүүдийн эмчилгээний үр дүнг тогтоох

Зорилтууд:

1. Хорионкарцинома өвчний тархалтыг тогтоох
2. Хорионкарцинома өвчний эмнэл зүйн онцлогийг илрүүлэх
3. Хорионкарцинома өвчний оношлогооны зарим үзүүлэлтийг эмчилгээний алсын үр дүнтэй харьцуулах
4. Хорионкарциномтай өвчтөнүүдэд хийгдсэн метатрексат, адриамицин, циклофосфамид (MAC) хими эмчилгээний үр дүнг судлах

Материал, арга зүй: Хорионкарцинома оношоор 2004-2007 онд Хавдар Судлалын Үндэсний Төвийн Хими эмчилгээний тасагт эмчлүүлсэн 42 өвчтөний түүхэнд ретроспектив когорт загвараар судалгааг хийж өвчтөний амьдарсан хугацааг өвчтөний хяналтын үзлэгийн карт болон нас баралтын тоон бүртгэлийн мэдээллээс тооцож гаргав.

1. “Шинээр бүртгэгдсэн хорт хавдрыг мэдээлэх хуудас” AM-5 маягтын үндсэн материал-42 тохиолдлыг бүртгэж Хорионкарцинома өвчний тархалтын үзүүлэлтийг судлаж гаргасан.
2. Өвчний түүхийн тэмдэглэлээс хорионкарциноматай өвчтөнд хийгдсэн хими эмчилгээ, өвчний энэлзүйн онцлог шинжүүд, эмчилгээний явцад хийгдсэн цусан дахь цэлмэнгийн гонадотропины хэмжээ болон бусад дүрслэл оношлогоо, лабораторийн шинжилгээний үзүүлэлтүүдийг тодорхойлсон.
3. Хавсарсан хими эмчилгээнд метатрексат, адриамицин, циклофосфамид (MAC) хийгдсэн хорионкарциномтай өвчтөний түүхийг судлах

4. “Нас барсан тухай эмнэлгийн гэрчилгээ” AM-7 маягтын үндсэн материалыг бүртгэж өвчтөний амьдарсан хугацааг тодорхойлж гаргасан.

Үр дүн: Бидний судалгаанд 2004-2007 онд хорионкарцинома оношоор ХСҮТ-ийн хими эмчилгээний тасагт MAC хими эмчилгээг хийлгэсэн 25-44 насны нийт 42 өвчтөн хамрагдсан. Хорионкарциноматай өвчтөний оношлогдсон байдлыг жил бүрээр доорхи графикт харуулав. (Зураг 1)

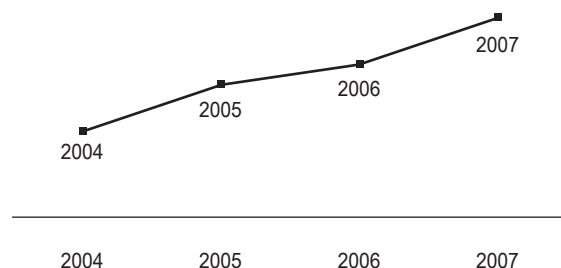


Figure 1. Incidence of choriocarcinoma, Mongolia (2004-2007 years)

Дээрхи графикаас жил бүр өвчний тохиолдлын тоо харьцангуй өсөж байгаа нь харагдаж байв.

Тохиолдлын тоогоор хорионкарциномаар өвчлөгсөд 30-34 насанд хамгийн өндөр буюу 37.5% хувийг эзэлж байгаа нь нөхөн үржихүйн насны эмэгтэйчүүдэд илүү их тохиолдож байна (Зураг 2).

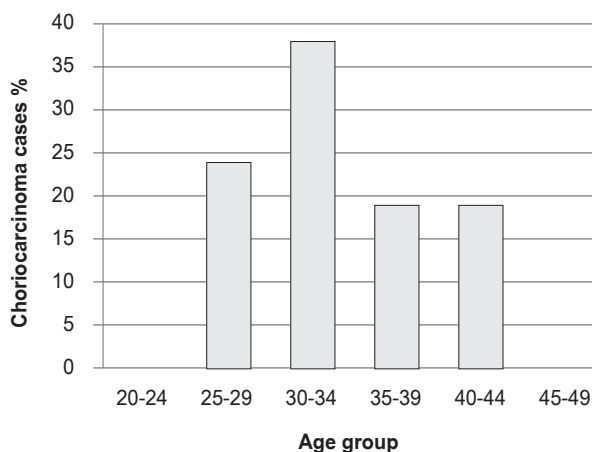


Figure 2. Percentage of patients by age groups

Эмнэлзүйн хувьд хорионкарциноматай өвчтөнүүдийн үсэрхийллэйн байдлыг авч үзвэл 30.5% нь алсын эрхтэнд үсэрхийлэлгүй буюу эрт үедээ оношлогдсон бол 69.05% нь ямар нэгэн эрхтэнд үсэрхийлж хожуу үедээ оношлогдсон байв (Зураг 3).

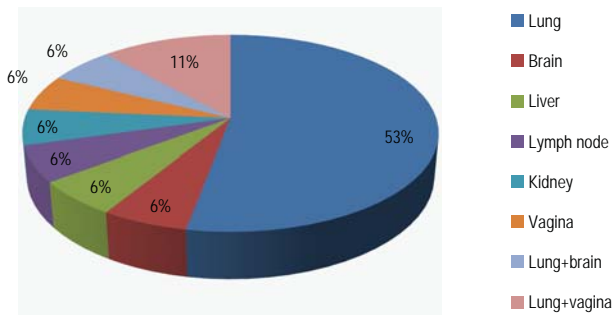


Figure 3. Metastasis of Choriocarcinoma to distant organ (%)

Зураг 3-аас үсэрхийлсэн байдлыг харахад хамгийн их буюу 35% уушгинд үсэрхийлсэн байгаа нь бусад эмэгтэйчүүдийн байрлалын хавдраас өвөрмөц шинж тэмдгээр илэрдэг нь харагдаж байна. Мөн уушгины үсэрхийлэл бусад эрхтэний үсэрхийлэлтэй хавсарч 14% тохиолдсон байна.

Үсэрхийллийн байдлаар үтрээ болон булчирхын үсэрхийлэл 2-р байрыг эзэлж байна.

Table 1. Clinical findings in choriocarcinoma patients

Clinical findings	Number	Percentage %
Vaginal bleeding	18	44
Abdominal pain	13	32
Temperature	11	28
Coaching	15	36
Chest pain	5	12
Headache	3	8

Судалгаанд хамрагдсан нийт эмэгтэйчүүдийн 44%-д нь цус алдах, 32%-д эмнэл зүйн явцтай уялдаж умай болон хэвлийн доод хэсгээр өвдөх, 36%-нь ханиалгах, 28%-д халуурах зэрэг шинж тэмдгүүд илэрсэн.

Өвчтөн анх оношлогдохдоо хийгдсэн эмчилгээг авч үзвэл мэс заслын эмчилгээ 76.7%, умайн хөндийг цэвэрлэх ажилбар 23.3% эзэлж байна. Мэс заслын эмчилгээний төрлөөс умай авах болон умайг дайвруудын хамт авах мэс засал нийт мэс заслын эмчилгээний 66%-ийг эзэлж байна. Хорионкарциномоор өвчлөгсдийн 23.3%-д умайн хөндий цэвэрлэх ажилбар хийгдсэн байна. Дээрх ажилбарыг давтан хийсэн тохиолдол хорионэпителиомын үед 24.8% байгаа нь тухайн өвчний эмнэл зүйн онцлог ба хүндрэлтэй холбоотой байж болох юм.

Нийт өвчтөний 21.3% нь өмнө цулцан хураа өвчнөөр дан хими эмчилгээ хийлгэж байсан бөгөөд 44.9% нь уушги болон үтрээнд үсэрхийлсэн 55.6% нь 4-6 курс хими эмчилгээний дараа цэлмэнгийн гонадотрофины титр буугаагүй тул хорионкарцинома оношоор эмчлэгдсэн байв. Өмнө нь цулцан хураа оношоор хими эмчилгээ хийлгэж байсан 21% өвчтөн дан метотрексат хими эмчилгээнд үр дүн өгөлгүй хавдар дахиснаас дунд болон өндөр эрсдэлт бүлэгт шилжсэн тул MAC хими эмчилгээнд хамрагдсан байна.

Хавсарсан MAC хими эмчилгээг өвчтөнд 3 долоо хоног бүр давтаж эмчилгээ бүрийн өмнө цэлмэнгийн гонадотрофины титр, цус шээсний ерөнхий шинжилгээ биохимийн шинжилгээг давтан дүн шинжилгээ хийж эмчилгээг үргэлжлүүлж байв.

Өвчтөн алсын эрхтэнд үсэрхийлэл өгөөгүй тохиолдолд цэлмэнгийн гонадотрофины титр 5IU/L болж бууртал хими эмчилгээг хийсэн бөгөөд дунджаар эдгээр өвчтөнд 4-6 курс хими эмчилгээг хийсэн байна. Цэлмэнгийн гонадотрофины титр 5IU/L болж буурсаны дараа давтан 6-8 долоо хоног бүр шинжилгээг давтсан.

Уушги болон бусад алсын эрхтэнд үсэрхийлсэн хавдартай өвчтөнүүдэд дээрхи хими эмчилгээг 21 хоногийн давтамжтай хийсэн бөгөөд цээжний рентген зураг, ЭХО-ны шинжилгээг эмчилгээний курс бүрийн өмнө хийж харьцуулан дүгнэж КТГ-ийн шинжилгээг 3 сар бүр давтаж байсан.

Table 2. Duration of chemotherapy to reach remission

Choriocarcinoma	4 cycle	6 cycle	8 cycle
Number of patients	16	18	8
Percentage of patients	38%	43%	19%

Хавсарсан хими эмчилгэсэн хийгдсэн өвчтөнүүдийн 16 нь буюу 38% нийт 4 курс, 18 буюу 43% нь 6 курс, 8 өвчтөн буюу 19% нь 8 курс хими эмчилгээ хийгдсэн байгаа нь 4-6 курс хими эмчилгээ хийгдсэний дараа биеийн байдал сайжирч шинжилгээнүүд хэвийн байдалд орж өвчтөн хяналтанд гарч байгаа нь харагдаж байна.

Хими эмчилгээний үед илэрдэг гаж нөлөөнөөс хамгийн их илэрсэн шинж тэмдэг нь 1-р зэргийн цус багадалт 29 буюу 69%, 2-р зэргийн цус багадалт 12 буюу 29% тохиолдож байгаа нь цус алдсан болон химийн эмийн нөлөөтэй холбоотой байж болох юм. Химийн эмээс ходоодны рецептер цочирсонтой холбоотой 1-р зэргийн бөөлжилт 16 буюу 38%,

2-р зэргийн бөөлжилт 12 буюу 29% тохиолдсон байна. Ихэнх буюу нийт өвчтөнийн 57% бие суларч ядрах шинж тэмдэг илэрсэн байна. Эмчилгээний үед болон дараа гарсан дооорхи гаж нөлөөнүүд 7-14 хоногийн дараагаас арилж өвчтөний биеийн байдал хэвийн байдалдаа эргэн орж байв.

Table 3. Side effects related to chemotherapy

Side effects	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Vomiting	38.1	29	-	-
Diarrhea	21.4	12	-	-
Alopecia	14.29	62	10	
Anemia	69	29	-	-
Constipation	17	10	-	-
Neuropathy	19	14	-	-
Mucositis	17	10	-	-
Fatigue	57	40	-	-

Хорион гонадотропины даавар

Трофобластын өвчнийг оношлоход болон эмчилгээний үр дүн хянахад хорион гонадотропины дааврын бетта дэд нэгжийн хэмжээг ашигладаг. Хорионкарцинома оношлогдсон өвчтөнд эмчилгээ эхлэхийн өмнө болон ээлжит курс хими эмчилгээ бүрийн өмнө хорион гонадотропины дааврын бетта дэд нэгжийн хэмжээг тодорхойлсон байв.

Хорионкарциномын үед эхний шинжилгээнд ХГ-ы дааврын хэмжээг цусанд тодорхойлоход 17-168 μ IU/ml буюу дунджаар 138.89 \pm 49.41 μ IU/ml, цаашдаа 2 долоо хоногийн зайтайгаар дээрх дааврыг тодорхойлсон юм. 2 дахь шинжилгээнд 2-105 μ IU/ml буюу 59.11 \pm 35.81 μ IU/ml, 3 дахь шинжилгээнд 2-118 μ IU/ml буюу дунджаар 31.44 \pm 39.92 μ IU/ml, 4 дэх шинжилгээнд 2-79 μ IU/ml буюу дунджаар 13.44 \pm 25.17 μ IU/ml байна.

Нийт хими эмчилгээ хийдсэн өвчтөнүүдийн 15% нь 4 курс, 29% нь 6 курс, 21% нь 8 курс хими эмчилгээний дараа 2-15 μ IU/ml болж багассан. Дундаж буюу 2-105 μ IU/ml буюу 11 \pm 35.81 μ IU/ml болж багассан нь 4 курсын дараа 6%, 6 курсын дараа 12%, 8 курсын дараа 5% байсан байна.

Table 4. HCG level after chemotherapy

HCG	4 cycle	6 cycle	8 cycle
13.44 \pm 25.17 μ IU/ml	15%	29%	21%
HCG	4 cycle	6 cycle	8 cycle
11 \pm 35.81 μ IU/ml	15%	29%	21%

HCG	4 cycle	6 cycle	8 cycle
138.89 \pm 49.41 μ IU/ml	15%	29%	21%

Чанд авиан шинжилгээ

Оношилгооны нилээд өндөр мэдрэмжтэй арга нь чанд авиан шинжилгээний арга юм. Судалгаанд хамрагдагсдын 74-76% нь чанд авиан шинжилгээнд умайн хэмжээ 56.8%-д томорсон, 85.3%-д нь умайн бүтэц жигд 42%-д умайн дайвруудад уйланхай маягийн өөрчлөлттэй байв. Үүнээс үзэхэд трофобластын өвчний эмнэл зүйн аль ч хэлбэрийн үед умайн хэмжээ ихэнх тохиолдолд томордог болох нь батлагдаж байна.

Рентген

Трофобластын өвчин ихэвчлэн уушгинд үсэрхийлдэг, үүнийг илрүүлэхэд рентген шинжилгээний аргыг хэрэглэнэ. Судалгаанд хамрагдсан бүх эмэгтэйчүүдийн 65.7%-д рентген гэрлийн тусламжтайгаар цээжний хөндийн эрхтнүүдийг харсан байна. Эмнэл зүйн шинж тэмдгээр уушгинд үсэрхийлсэн гэж оношлогдсон тохиолдлын 50-60%-д уушгинд дугуй хэлбэртэй сүүдэр үүссэн байна.

Table 5. Metastatic lung tumor size reduction after chemotherapy

Lung metastases	4 cycle	6 cycle	8 cycle
Reduction of tumor size by percentage	15%	29%	21%

Хавсарсан хими эмчилгээ МАС хийсний дараа 45% уушгины үсэрхийлэл бүрэн арилсан нь энэхүү хавдар нь хими эмчилгээнд мэдрэг гэдэг нь батлагдсан байна. Эмчилгээний дараа 25% нь уушгины үсэрхийлэл багасаагүй боловч эмнэлзүйд өөрчлөлтгүй тогтонги явцтай байсан байна. Хоёр талын уушгинд үсэрхийлэлтэй 4 өвчтөн буюу 12% нь хавдрын хэмжээ багасаагүй байсаар 2-3 сарын дараа амьсгалын дутагдлаар өвчтөн нас барсан байна.

Хэлцэмж: Бидний судалгаагаар (2004-2007он) хорионкарциномын өвчний тохиолдлын тоо жил бүр харьцангуй өсөж байгааг бөгөөд буурах хандлага ажиглагдахгүй байна. Солонгосын судлаач S.J.Kim, S.M.Bae, J.H.Kim (2000он) нарын судалгаагаар хорионкарциномын өвчин сүүлийн 15 жилд эрс буурч байна.4 Мөн судлаач Martin ВН, Jim JH нар (1998он) судалгаандаа тухайн өвчний тархалт, бууралтанд нийгэм эдийн засгийн байдал

мэдэгдэхүйц нөлөөлдгийг илрүүлжээ.5 Судлаач Duong Thi Cuong-гийн (1996) судалгаагаар Вьетнамд сүүлийн 10 жил трофобластын өвчин нэмэгдэх хандлагатай байна. Судлаачид трофобластын өвчний бууралтанд нийгэм эдийн засгийн хөгжил сайжирч байгаа, ахимаг насны эмэгтэйчүүдийн төрөлт буурч байгаа зэрэг хүчин зүйлс нөлөөлж байна гэж дүнэжээ.

Хорионкарциномын өвчлөлийн гол эрсдэлт хүчин зүйл нь нас бөгөөд бидний судалгаагаар өвчлөгсдийн насыг бүлэглэхэд хорионкарцинома тохиолдлын тоогоор 30-34 насанд хамгийн өндөр (47.5%) байгаа нь Moodley M, Tunkyi K, Moodley J нарын (2003он) судалгаанд 30-аас дээш насанд өвчлөл их байна7 гэсэн дүгнэлттэй тохирч байна.

Бидний судалгаанд хорионкарцинома оноштой өвчтөний нийт үсэрхийллийн 53% нь уушгинд дангаар, 12% нь уушги бусад эрхтэнтэй хавсарч үсэрхийлсэн байгаа нь Elizabeth IO Garner нарын (1996 он) гадаадын судлаачдын уушгинд 80% үсэрхийлдэг гэсэн дүгнэлтийг баталж байна.

Хавсарсан хими эмчилгээ МАС хийгдсэн өвчтөний 5 жил амьдарсан үзүүлэлт 56% байгааг Bower M, Newlands ES нарын(1997он) хийгдсэн судлагааны 5 жил амьдарсан үр дүн 86.2% байгаагаар харьцуулахад эмчилгээний үр дүн бага байгаа нь харагдаж байна. Энэ нь манай орны хувьд өвчтөн хожуу шатандаа оношлогддог бөгөөд хими эмчилгээнд орчин үеийн зарим нэгэн үр дүнтэй эмүүдийг ашиглаж чадахгүй байгаагаар холбоотой юм.

Дүгнэлт:

1. Хоруу явцтай хорионкарцинома өвчний тохиолдлын тоо жил ирэх тутамд 0.2%-аар өсөж байна. Нөхөн үржихүйн 30-34 насны эмэгтэйчүүдэд илүү тохиолдож байгаа нь батлагдлаа.
2. Хорионкарциноматай өвчтөнүүдийн ихэнх нь уушгинд үсэрхийлсэн бөгөөд зарим тохиолдолд бусад эрхтэний үсэрхийлэлтэй хавсарсан байна. Эмнэлзүйд умайгаас цус алдах, хэвлийн доод хэсэг ууц нуруугаар өвдөх, халуурах, бөөлжих зэрэг шинжүүд илүү тохиолдож байна.
3. Хорионкарциноматай өвчтөнд 4-6 курс хими эмчилгээ хийгдсэний дараа цусан дахь цэлмэнгийн гонадотропины дааврын хэмжээ буурч, ЭХО болон ренген шинжилгээнд гарсан хавдрын өөрчлөлтүүд тодорхой хэмжээгээр багассан байна.

4. Хавсарсан хими эмчилгээ МАС хийсэн өвчтөний амьдарсан хугацааг өвчтөний хяналтын үзлэгийн карт болон нас баралтын тоон бүртгэлийн мэдээллээс тооцож гаргахад 5 жил амьдарсан үр дүн 56% байв.

Ном зүй

1. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, et al. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol* 2003; 4:670.
2. Дамдин Авирмэд Gestational trophoblastic diseases in Mongolia. *Inter J of Gynecology and Obstetrics* 60 Suppl. No. 1 (1998) S131.
3. M Bower, E S Newlands, L Holden, D Short, C Brock, G J Rustin, R H Begent, and K D Bagshawe EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *JCO* Jul 1, 1997:2636-43
4. S.J. Kim, S.N. Bae, J.H. Kim, K.T. Han, J.M. Lee, J.K. Jung. Effects of multiagent chemotherapy and independent risk factors in the treatment of high risk GTT. 25 years experiences of KRI-TRD. *Inter J of Gynecology and Obstetrics* 60 Suppl. No. 1 (1998) S85-S96.
5. Martin BH, Jim JH: Changes in gestational trophoblastic tumors over four decades: A Korean experience, *J Reprod Med* 1998;43: 60-68
6. Duong Thi Cuong, MD. Gestational trophoblastic disease in Vietnam prevalence, clinical features, managemen. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 60 Suppl. No. 1 (1998) S131
7. 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.
8. Elizabeth IO Garner at all. Malignant gestational trophoblastic disease: Staging and treatment
<http://www.uptodate.com/contents/malignant-gestational-trophoblastic-disease-staging-and-treatment>
9. Bower M, Newlands ES, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ, Begent RH, Bagshawe KD EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2636

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор, профессор
Д.Авирмэд*