

تراتوم تخمدانی: ارزیابی درمان و پی‌گیری

دکتر شیرین گودرزی*

چکیده:

زمینه و هدف: تراتوما شایع‌ترین تومورهای ژرم سل تخمدان (تقریباً ۱۵٪ تمام تومورهای تخمدانی) محسوب می‌شوند که از این‌ها ۹۵٪ ماچور سیستیک تراتوم می‌باشند. نارسی یک یافته بسیار مهم در تراتومای تخمدانی است. تراتوم نارس کم‌تر از ۱٪ کل تومورهای تخمدانی را تشکیل می‌دهد اما در زنان جوان‌تر از ۲۰ تا ۳۰ سال ۲۰ درصد تمام بدخیمی‌های تخمدانی و عامل ۳۰ درصد مورتالیتی‌های ناشی از کانسر تخمدان در این گروه سنی می‌باشند. خطر عود در تراتوم رسیده و نارس قویاً با رزکشن ناقص و گرید بالاتر مرتبط است. تراتوما با تغییر به شکل بدخیم فرم نادر از تراتوما می‌باشد که پرگنوز بدتری دارد.

واژه‌های کلیدی: تراتوما، تراتوم ماچور، تراتوم ایماچور، آلفافیتوپروتئین.

زمینه و هدف

ماچور تراتوم (Mature teratoma): در واقع تراتوم گرید صفر می‌باشد. ماچور تراتوما در فرم و هیستولوژی کاملاً متغیر می‌باشند و ممکن است سالیید، کیستیک یا ترکیبی از سالیید و کیستیک باشند (درموئید کیست). ماچور تراتوم اغلب حاوی چندین نوع بافت مثل پوست، ماهیچه و استخوان می‌باشد. ممکن است پوست یک کیست را احاطه کرده و حاوی موی فراوان باشد. ماچور تراتوماها اغلب خوش‌خیم‌اند. ماچور تراتوماهای بدخیم از انواع متمایز و مشخص این دسته از تومورها می‌باشند.^۲

سمپتوم‌های تراتوما: به‌نظر می‌رسد که تراتوما از زمان تولد یا حتی قبل از تولد وجود دارد و لذا تومورهای مادرزادی در نظر گرفته می‌شوند. با این حال اکثر موارد تا نوجوانی و بزرگسالی تشخیص داده نمی‌شوند. جدا از مواردی که در دوره نوزادی تشخیص داده می‌شوند، سمپتوم‌های تراتوم به محل و منشأ آن بستگی دارد. تراتوماهای تخمدان در صورت علامت موجب درد شکم یا لگن می‌شود به علت تورشن یا التهاب لیگامان‌ها. انسفالیت ناشی از آنتی‌بادی‌ها بر علیه رسپتور N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) وضعیتی است که اخیراً مشخص شده است و به‌عنوان "انسفالیت تراتوم تخمدانی" شناخته می‌شود. این عارضه جدی می‌باشد و به‌صورت سایکوز، اختلال

تراتوما شایع‌ترین تومور ژرم سل تخمدانی محسوب می‌شود. مفهوم علمی و دسته‌بندی این گروه از تومورها ملاحظاتی را در تشخیص و درمان آن به‌وجود آورده است. ریشه واژه تراتوم یونانی است و به معنای "هیولا" می‌باشد. مفهوم لغت تراتوم در ایالات متحده و بریتانیا متفاوت است. واژه "تراتوم" در ایالات متحده به معنای رشد خوش‌خیم تومور یا همان تراتوم رسیده می‌باشد در حالی‌که پزشک بریتانیایی با شنیدن کلمه "تراتوم" ضایعه‌ای با رشد سرطانی و بدخیم یا همان تراتوم نارس در ذهن خود تداعی می‌کند. تراتوماها به گروهی از تومورها که به‌عنوان نان‌سمینوماتو ژرم سل تومور (Non seminomatous germ cell tumor) شناخته می‌شوند تعلق دارند.^۱ تمامی تومورهای این گروه در نتیجه رشد غیر عادی سلول‌های چند ظرفیتی ایجاد می‌شوند: ژرم سل‌ها و امبریونال سل‌ها. تراتوماهای امبریونیک مادرزادی هستند اما تراتوما با منشأ ژرم سل ممکن است مادرزادی باشد یا نباشد. تراتوم امبریونیک اغلب در خط وسط، بیشتر ناحیه ساکروکوکسیژن‌آل ایجاد می‌شود با این حال می‌تواند در هر جای دیگری مثل کبد، قلب، معده، مثانه و سوچورهای جمجمه باشند. تراتوما با منشأ ژرم سل در مردان در بیضه‌ها و در زنان در تخمدان‌ها ایجاد می‌شوند.^۲

* فلوشیپ انکولوژی زنان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نویسنده پاسخگو: دکتر شیرین گودرزی

Email: shirin.goodarzi90@gmail.com

کولین مثبت می‌شود. مارکرهای سرمی نیز جهت کنار گذاشتن تشخیص انواع بدخیم تومور و کمک به تشخیص و نحوه درمان بهتر است انجام شوند: (CA125, AFP, β hCG, LDH).

تقسیم‌بندی پاتولوژیک ترائوما: بدون توجه به محل، ترائوماها با توجه به سیستم مرحله‌بندی کانسر درجه‌بندی می‌شوند تا نیاز بعدی آن‌ها به کموتراپی و یا رادیوتراپی مشخص شود. ترائوماهای خارج گنادی (اکستراگنادال) اغلب با سیستم درجه‌بندی "گنزالس کروسی" (Gonzalez-Crussi) دسته‌بندی می‌شوند: صفر یا ماچور (رسیده)، ۱ یا نارس احتمالاً خوش‌خیم، ۲ یا نارس با امکان بدخیمی، ۳ یا واضحاً بدخیم. گرید ۰، ۱ و ۲ ترائوم خالص بالقوه می‌توانند بدخیم شوند و ترائوماهای بدخیم گرید ۳ توانایی متاستاز دارند.^۲ ترائومای تخمدانی طبق سیستم O'Connor & Norris درجه‌بندی می‌شوند با توجه به رویت عناصر Heifetz Lesion. در صورت مشاهده کم‌تر از یک مورد از این عناصر در هر میدان با بزرگ‌نمایی پایین ترائوم گرید ۱ محسوب می‌شود (<1/LPF) و در صورت مشاهده ۱-۳ مورد از این عناصر گرید ۲ (1-3/LPF) و زمانی که این عناصر از سه بیش‌تر شود گرید تومور ۳ خواهد بود. طبق مطالعه Heifetz هرچه سطح آلفا فیتوپروتئین بالاتر باشد احتمال این‌که گرید تومور بالاتر باشد بیش‌تر خواهد بود. و هر چه گرید تومور بالاتر باشد همراهی ترائوم نارس با Yolk Sac Tumor بیش‌تر است.^۸ در نهایت ترائوم می‌تواند ماچور و خالص باشد اما بدخیم نباشد با این حال بسیار اگرسیو باشد که به‌عنوان "سندرم رشد ترائوم" Growing Teratoma Syndrome شناخته می‌شود. در این وضعیت، کموتراپی رشد عناصر بدخیم را در یک تومور مخلوط (Mixed Germ Cell Tumor) محدود می‌کند اما ترائوم خالص به‌طور پارادوکس به رشد خود ادامه می‌دهد. با این‌که ترائوم گرید صفر (خوش‌خیم) است با این حال مواردی از عود با تومور بدخیم اندودرمال سینوس (Endodermal Sinus) در بیمارانی که سابقه ترائوم خوش‌خیم وجود داشته است گزارش شده است.^{۹ و ۴}

انواعی از ترائوم ماچور وجود دارند که حاوی تغییر شکل بدخیم در زمان جراحی اولیه می‌باشند که جز بدخیم اکثراً اسکواموس سل کارسینوم می‌باشد. این دسته از ترائوما نادر بوده و پراگنوز بسیار بدی دارند.^{۱۰}

استرومای تخمدان: یک فرم نادر از ماچور ترائوم است که حاوی بافت تیرویدی می‌باشد. دسته‌بندی انواع ترائومای تخمدانی در جدول ۱ آورده شده است.

حافظه، تشنج و اختلال زبانی و در نهایت وضعیت کاتاتونیک و اختلالات اتونوم و تنفسی می‌تواند گسترش یابد.^۳ ترائومای تستیکولار به‌صورت توده قابل لمس بیضه و ترائوم مدیاستن با علائم تنفسی و درد قفسه سینه می‌تواند تظاهر یابد. برخی ترائوماها حاوی عناصر کیسه زرده (Yolk Sac) می‌باشند که آلفا فیتوپروتئین ترشح می‌کنند. تعیین سطح آلفا فیتوپروتئین می‌تواند به تشخیص، عود و تأثیر درمان کمک کن.^{۴ و ۵}

کیست درموئید: کیست درموئید یا ماچور کیستیک ترائوم‌ها، شایع‌ترین نئوپلازی تخمدانی در سنین نوجوانی می‌باشند. همان‌طور که گفته شد، این توده‌ها در واقع انواع خوش‌خیم تومور ژرم سل هستند که از سلول‌های چندظرفیتی در تخمدان ایجاد شده و به بافت کاملاً تمایز یافته اکتودرم، مزودرم و اندودرم تبدیل می‌شود. کیست درموئید تقریباً ۷۰٪ تومورهای خوش‌خیم تخمدانی را در زنان زیر ۳۰ سال شامل می‌شود و ۵۰٪ تومورهای اطفال. اغلب بی‌علامت بوده و به‌طور اتفاقی در معاینه یا اقدامات تصویر برداری به علل دیگر کشف می‌شوند. سرعت رشد ترائوم ماچور کیستیک کم است، حدود ۱/۸mm در سال. در حدود ۲۰-۱۰ درصد موارد دوطرفه می‌باشند.^۶ در یک مطالعه ارتباط بین کیست درموئید و ترائوم نارس بررسی شد و در آنالیز ۳۵۰ مورد ترائوم نارس ۹۲ کیست درموئید قابل مشاهده وجود داشت و در ۱۰ مورد کیست درموئید نقاط میکروسکوپی از سلول‌های ترائوم نارس در دیواره کیست وجود داشت. لذا مشاهده و بررسی دقیق پاتولوژی و دادن کات‌های مناسب و با تعداد زیاد جهت تعیین وجود عناصر نارس حتی در مواردی که کیست درموئید وجود دارد ضروری است.^۴ ترائوماهای نارس کم‌تر از ۱٪ تمام ترائوماهای تخمدانی را تشکیل می‌دهند، هر سه لایه سلولی در آن‌ها وجود دارد اما برخلاف ترائوم ماچور، تمایز نیافته‌اند. ماچور کیستیک ترائوما اغلب بدون علامتند و در صورت وجود سمپتوم، درد شکم شایع‌ترین است. سایر تظاهرات بالینی در پاراگراف قبلی توضیح داده شدند. خصوصیات سونوگرافیک آن‌ها شامل وجود ندول راکی تانسکی، سطوح چربی-مایع (Fluid-Fat Level)، درموئید مش و علامت "نوک کوه یخی" در سونوگرافی می‌باشند.^{۷ و ۶}

در سی‌تی اسکن و MRI نیز به علت وجود چربی به تشخیص آن کمک می‌کند. روش جدید Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) می‌تواند از طریق اندازه‌گیری سطح متابولیت‌های بافتی به تعیین وجود اجزای بدخیم در توده‌های مشکوک کمک نماید، که در صورت وجود عناصر بدخیم پیک

جدول - ۱: دسته‌بندی تراتومای تخمدانی

Imamature < solid Cystic, both>
Mature
Solid
Cystic
Mature cystic teratoma < dermoid cyst>
Mature cystic teratoma< dermoid cyst with malignant transformation>
Monodermal
Struma ovarii
Carcinoid
Struma ovarii and carcinoid

تخمدانی) و برش با سایز مناسب در موارد لاپاروتومی به‌منظور جلوگیری از پارگی و خروج تکه تکه تومور به کاهش آلودگی ناشی از توده و افزایش تأثیر درمان کمک خواهند کرد.

اشتباهات ناشایع اما مهم در رویکرد به توده‌های تخمدانی با تمرکز بر تراتوما

- عدم توجه به سرعت رشد توده، وجود اجزا سالیبد در سونوگرافی، عدم اندازه‌گیری سطح تومور مارکرها.
- اصرار بر انجام لاپاروسکوپی و یا لاپاروتومی از طریق برش کوچک بدون توجه به سایز و ماهیت توده و خطر پخش شدن سلول‌های تومورال.
- عدم درخواست بازخوانی در مواردی که تراتوم ماچور گزارش شده در حالی که می‌تواند جزء نارس یا بدخیم داشته باشد و توسط پاتولوژیست مشاهده نشده است.
- عدم توصیه به بیماران از نظر فالوآپ درازمدت از نظر باروری و احتمال عود حتی در مواردی که تراتوم ماچور گزارش می‌شود.
- خطای دید پزشک در مطالعه برگه پاتولوژی، خواندن (Mature teratoma) در حالی که (Immature teratom) نوشته شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

تراتوم تخمدانی می‌تواند حاوی انواع مختلف سلولی با رفتارهای گوناگون، از تراتوم کیستیک رسیده گرفته با پیش‌آگهی خوب تا تراتوم کیستیک رسیده با تغییر شکل بدخیم با پیش‌آگهی بسیار بد باشد. از این‌رو اقدامات تشخیصی مناسب به‌منظور انجام اقدامات درمانی و نوع جراحی، بررسی دقیق پاتولوژی و هم‌چنین درخواست بازخوانی در موارد

درمان: درمان انتخابی خروج کامل توده به‌وسیله جراحی است بدون آسیب به بافت‌های اطراف. یافته‌های چند مطالعه نشان داده که خطر عود در تراتوم ماچور و ایماچور، قویاً با رزکشن ناقص و گرید بالاتر مرتبط است. داده‌ها از افزایش خطر عود پس از پارگی تومور دلالت دارند. طبق مطالعات متعددی که انجام شده، با این‌که لاپاروسکوپی برای ارزیابی ضایعات داخل شکمی مفید است ممکن است برای اکثر تراتوماهای تخمدانی مناسب نباشد. خطر پخش شدن (Spillage) حین لاپاروسکوپی سیستکتومی بین صفر تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است (در مقایسه با لاپاروتومی که ۱۵-۱۰٪ می‌باشد). در مرور سیستماتیک سال ۲۰۰۹، کاربرد لاپاروسکوپی در مقایسه با لاپاروتومی برای تومورهای خوش‌خیم تخمدانی با بررسی ۱۲ مطالعه تصادفی کنترل شده مشخص کرد که درد پس از عمل، وقایع ناخواسته ناشی از جراحی و طول مدت بستری در لاپاروسکوپی کم‌تر بود اما میزان پارگی کیست در این‌گروه بیش‌تر بود. در مطالعات انجام شده و مشاهده لاپاروسکوپی لگن برای بار دوم (پس از عمل) میزان چسبندگی بعد از رزکشن لاپاروسکوپی کیست درموئید متغیر بوده است.^{۱۱،۱۲}

طبق مطالعه Bollen ۱۰۰٪ موارد Intraoperative spillage در لاپاروسکوپی بعدی چسبندگی داشتند و Chapron در دو مورد از هشت مورد Spillage چسبندگی داشت. از طرفی در یک مطالعه حتی بدون پارگی تومور و خروج سالم کیست با لاپاروسکوپی، میزان چسبندگی ۲۰٪ گزارش شده است.^{۱۳} در نهایت رویکرد مناسب جراحی، پیشگیری از پارگی تومور حین عمل، استفاده از کیسه‌های مخصوص در جراحی لاپاروسکوپی، انجام لاپاروتومی در موارد مشکوک به بدخیمی (مواردی که رشد سریع در مدت کوتاهی داشته اند، تومور با قطر بالای پنج سانتی‌متر، سنین بالای ۴۰ سال، سطح بالای تومور مارکر، علی‌رغم ظاهر سونوگرافیک دال بر تراتوم و یا درموئید کیست

بیماران حتی با گزارش پاتولوژی تراتوم ماچور عاقلانه به نظر می‌رسد.

از طرفی با توجه به این که حدود ۵۰٪ تراتومای تخمدانی در زنان بین ۱۰ تا ۲۰ سال رخ می‌دهد لذا درمان باید از ابتدا به درستی و با هدف حفظ باروری صورت گیرد چرا که تومورهای ژرم سل تخمدانی با جراحی کائزواتیو و کموتراپی و فالوآپ قابل درمانند.

مشکوک به وجود سلول‌های بدخیم حایز اهمیت می‌باشد. همچنین، پی‌گیری بیمارانی که سابقه هر یک از انواع تراتوم تخمدانی را داشته‌اند از نظر پاسخ به درمان، عود و تأثیر بر باروری مهم است. با توجه به موارد متعددی که تراتوم ماچور گزارش شده است اما پس از مدتی بیمار عود تومور بدخیم داشته است در بازخوانی گزارش اولیه دیده شده که در اصل تومور اولیه نیز تراتوم نارس بوده است لذا فالوآپ تمامی

Abstract:

Ovarian teratoma: assessment, treatment and follow-up

Goodarzi Sh. MD*

Introduction & Objective: Teratomas are the most frequent ovarian germ cell tumors. Immaturity is a very important finding. In mature and immature teratoma recurrence is in relation with partial cyst resection and tumor grade. Teratoma with malignant transformation is a rare form which has a poor prognosis.

Key Words: *Teratoma, mature teratoma, immature teratoma, AFP.*

* *Fellowship Gynecology Oncology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences.*

References:

1. Harding MJ, Paul J, Gillis CR, Kaye SB (April 1993). "Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter?" *Lancet* 341 (8851): 999–1002.
2. Gonzalez-Crussi, F. (1982) Extragonadal Teratomas. Atlas of Tumor Pathology, Second Series, Fascicle 18. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C.
3. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R (January 2011). "Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis". *Lancet Neurol* 10 (1): 63–74.
4. Hana Yanai-Inbar, Robert E. Scully. Relation of Ovarian Dermoid Cysts and Immature Teratomas; An Analysis of 350 Cases of Immature Teratoma and 10 Cases of Dermoid Cyst with Microscopic Foci of Immature Tissue. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6:203-212.
5. Ohno Y, Kanematsu T (1998). "An endodermal sinus tumor arising from a mature cystic teratoma in the retroperitoneum in a child: is a mature teratoma a premalignant condition?". *Hum. Pathol.* 29 (10): 1167-9.
6. Kathleen E. O'Neil MD, Amber R. Cooper MD, MSCI. The Approach to Ovarian Dermoids in Adolescents and Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24 (2011) 176e180.
7. Ingrid Savasi, MSc, MD1, Judith A. Lacy, MD, FACOG2, J. Ted Gerstle, MD, FRCSC, FACS, FAAP1, Derek Stephens, MSc1, Sari Kives, MD, FRCSC1, and Lisa Allen, MD, FRCSC1. Management of Ovarian Dermoid Cysts in the Pediatric and Adolescent Population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2009) 22:360e364.
8. Heifetz et al. *Am J Surg Pathol*, Sept 1998.
9. Utsuki S, Oka H, Sagiuchi T, Shimizu S, Suzuki S, Fujii K (Jun 2007). "Malignant transformation of intracranial mature teratoma to yolk sac tumor after late relapse. Case report". *J. Neurosurg.* 106 (6): 1067–9.
10. Arioz DT, Tokyol C, Sahin FK, et al. (2008). "Squamous cell carcinoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary in young patient with elevated carbohydrate antigen 19-9". *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 29 (3): 282-4.
11. Remorgida V, Magnasco A, Pizzorno V, et al: Four year experience in laparoscopic dissection of intact ovarian dermoid cysts. *J Am Coll Surg* 1998; 187:519e21.
12. Chapron C, Dubuisson JB, Samouh N, et al: Treatment of ovarian dermoid cysts. Place and modalities of operative laparoscopy. *Surg Endosc* 1994; 8:1092e5.
13. Bollen N, Camus M, Tournaye H, et al: Laparoscopic removal of benign mature teratoma. *Hum Reprod* 1992; 7:1429e32.