

# پیش‌بینی ابتلا به نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی با استفاده از هورمون گونادوتروپین کوریونی انسان

پریچهر کیمیایی<sup>۱</sup>، محمود بختیاری<sup>۲</sup>، معصومه میرزاملادی<sup>۳</sup>، سپیده اشرفی‌وند<sup>۴</sup>، محمدعلی منصورنیا<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه زنان و مامایی، بیمارستان مهدیه تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

<sup>۲</sup> گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup> گروه پریناتولوژی، بیمارستان مهدیه تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۴</sup> گروه زنان و مامایی، بیمارستان مهدیه تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نویسنده رابط: معصومه میرزاملادی، نشانی: میدان شوش، خیابان فداییان اسلام، کوچه شیشه‌گرخانه، بیمارستان مهدیه، کدپستی: ۱۱۸۵۸۱۷۳۱۱، تلفن: ۵۵۰۶۲۶۲۸، فکس: ۵۵۰۶۲۶۲۷

آدرس پست الکترونیک: drmoradi000@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۰۷/۰۹؛ پذیرش: ۹۴/۰۴/۰۶

**مقدمه و اهداف:** از واژه‌ی عمومی نئوپلازی‌های تروفوبلاستیک حاملگی (GTN) برای توصیف طیف وسیعی از بیماری‌های بدخیم تروفوبلاست که در برگیرنده‌ی مول مهاجم، کوریوکارسینوما، تومور اپیتلوئیدی تروفوبلاست و تومور تروفوبلاستی محل جفت است؛ استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف پیش‌بینی ابتلا به GTN در افراد مبتلا به حاملگی مولار در شهر تهران انجام گرفته است. **روش کار:** در این مطالعه تمام موارد مربوط به مول کامل و نسبی که حداقل ۴ تیترا  $\beta$ -hCG برای آن‌ها ثبت شده بود؛ وارد مطالعه شدند. در مرحله پیش و پس از برازش مدل مناسب برای محاسبه سطح زیر منحنی مربوط به هر متغیر پیشگویی کننده ابتدا نوع ارتباط - خطی یا غیر خطی بودن - با استفاده از روش‌های (Locally weighted scatter plot smoothing) Lowess Smoother و (Fractional polynomial regression) Fracpoly تعیین و سپس برای ترسیم نمودار ROC از مدل متناسب با برازش داده‌ها استفاده شده است.

**نتایج:** آنالیز ناپارامتریک مربع کای نشان داد که بین مؤلفه‌های یک حاملگی مولار پر خطر و ابتلای افراد به GTN ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0/39$ ). در مجموع از ۲۰۱ مورد حاملگی مولار، ۶۱ نفر (۳۰ درصد) دارای یکی از مؤلفه‌های وجود حاملگی مولار پر خطر با خود هستند. منحنی راک با سطح زیر منحنی ۰/۸۶ نشان داد که شیب خط رگرسیونی غلظت هورمون  $\beta$ -hCG با حساسیت ۷۳ درصد و ویژگی ۸۸ درصد به عنوان یک متغیر پیش‌بینی کننده مناسب قابلیت استفاده دارد.

**نتیجه‌گیری:** پیشنهاد می‌شود، تیترا روز ۲۱ام و شیب خط رگرسیونی هورمون HCG به عنوان یک متغیر ممیزی برای افرادی که دچار GTN شده و آن‌هایی که بهبود خودبه‌خودی بوده‌اند؛ استفاده شود.

**واژگان کلیدی:** پیش‌بینی، نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی، حاملگی مولار، شیب خط رگرسیونی

## مقدمه

بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی گروهی ناهمگون از ضایعات ناشی از پرولیفراسیون غیر طبیعی تروفوبلاست‌های جفتی و مجموعه‌ای از بیماری‌های خوش‌خیم و بدخیم می‌باشند که از میان این تظاهرات مختلف، ابتلای به مول هیداتیدفرم، ۸۰ درصد موارد را شامل می‌شود (۱،۲). مول هیداتیدفرم یکی از انواع حاملگی‌های غیر قابل رشد سریع با تظاهرات کیستی شکل پرزهای پرده جنینی می‌باشد، که بیش‌تر در عدم حضور جنین در رحم شکل می‌گیرد. در صورت رخداد این نوع حاملگی، بقایای حاملگی به وسیله کورتاژ از بدن خارج می‌شود که در اغلب اوقات با بهبود خودبه‌خودی شخص همراه است. در ۱۵ درصد

حاملگی‌های مولار با تشخیص مول کامل و ۵-۱ درصد حاملگی‌های مولار نسبی، پیشرفت فرد به سمت ابتلای به نئوپلازی‌های تروفوبلاستیک حاملگی است (۳،۴). از واژه‌ی عمومی نئوپلازی‌های تروفوبلاستیک حاملگی (GTN)<sup>۱</sup> برای توصیف طیف وسیعی از بیماری‌های بدخیم تروفوبلاست که در برگیرنده‌ی مول مهاجم، کوریوکارسینوما، تومور اپیتلوئیدی تروفوبلاست و تومور تروفوبلاستی محل جفت است؛ استفاده می‌شود (۵،۶). براساس تعریف، این نوع نئوپلازی با وجود معیارهای ۱- عدم کاهش سطح هورمون HCG طی ۴ هفته

<sup>۱</sup> Gestational trophoblastic neoplasia

حدود ۸ هفته پس از تخلیه مول بیان شده و پیگیری حاملگی مولار برای اطمینان از عدم تبدیل آن به GTN حدود ۹-۸ ماه طول می‌کشد، پیدا کردن روشی برای پیش‌بینی زودهنگام نئوپلازی‌های تروفوبلاستیک رحم، با توجه به اضطراب و تمایل به بچه‌دار شدن برخی از مادران پس از تخلیه مول، هم برای بیماران و هم پزشکان منطقی به نظر می‌رسد. این مطالعه در کنار رویکردهای اخیر برای رسیدن به یک نشانگر قابل اجرا به صورت عمومی برای تمام بیماران و بدون تحمیل هزینه برای سامانه درمانی، به منظور استفاده از روند کاهشی یا افزایشی اشکال مختلف  $\beta$ -hCG طی ۲۸ روز اول پس از تخلیه موارد حاملگی مولار، در راستای ایجاد امکان پیش‌بینی ابتلا و یا عدم ابتلا به موارد نئوپلاستیک، کاهش نگرانی بیماران و کمک به پزشکان در راستای تشخیص و درمان به هنگام، کاهش میزان‌های ابتلا و مرگ‌ومیر انجام شد.

## روش کار

### تعداد نمونه مورد مطالعه

در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی تمامی مدارک مربوط به بیماران مبتلا به مول هیداتیرفم بر اساس نتیجه پاتولوژی در طی بستری و پیگیری درمان طی سال‌های ۹۲-۱۳۸۲ در مراجعان به تمامی مراکز آموزشی و درمانی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه تمام موارد مربوط به مول کامل و نسبی که حداقل ۴ تیتر  $\beta$ -hCG برای آن‌ها ثبت شده بود؛ وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه پس از تعیین شیوع انواع بیماری‌های تروفوبلاستیک حاملگی، شامل الف- بیمارانی که امکان دسترسی به مدارک لازم به دلیل عدم پیگیری مناسب و منظم و یا عدم ثبت مناسب نتایج بررسی‌ها وجود نداشتند؛ ب- طی حداکثر ۴۸ ساعت از تخلیه مول سطح گونادوتروپین کوریونی انسانی نداشتند؛ ج- پیش از تخلیه مول به صورت پروفیلاکسی کموتراپی گرفته بودند؛ و د- تحت هیستریکتومی قرار گرفته بودند، در نظر گرفته شدند. بدین منظور پرونده ۹۸۶۵۸ مورد زایمان در طی سال‌های مورد مطالعه ارزیابی شد، که از این میان ۲۲۱ مورد حاملگی مولار شناسایی شد. از این تعداد ۹ مورد به دلیل دریافت کمپروفیلاکسی، ۳ مورد به دلیل درمان اولیه بر اساس هیستریکتومی و ۸ مورد به دلیل پرونده‌های ناقص از مطالعه خارج شدند. از بیماران مورد مطالعه (۲۰۱ مورد)، ۳۱ مورد مبتلا به GTN شده بودند و بقیه در طول پیگیری به

اندازه‌گیری‌های متوالی؛ ۲- افزایش تیتتر سرمی هورمون HCG در طی ۳ هفته اندازه‌گیری متوالی؛ ۳- تیتر سرمی قابل تشخیص هورمون HCG ۶ ماه پس از تخلیه حاملگی مولار و ۴- تشخیص بافت‌شناسی کوریوکارسینوما تشخیص داده می‌شود (۷). اگرچه GTN بیش‌تر به دنبال حاملگی‌های مولار دیده می‌شود، اما این عارضه می‌تواند در هر نوع حاملگی رخ دهد. امروزه تشخیص مول هیداتیرفم کامل اغلب در ۳ ماهه اول حاملگی و در خلال انجام آزمایش‌های معمول حاملگی صورت پذیرفته و نشانه‌های بالینی و تظاهرات آن در زمان تشخیص اغلب کم‌تر دیده می‌شوند (۸). در حال حاضر به دلیل عدم وجود یک نشانگر مناسب‌تر با هدف پیش‌بینی به موقع موارد نئوپلازی برای دریافت درمان کموتراپی، پیگیری تیتر سرمی HCG طی هفته‌های پس از تخلیه حاملگی مولار مد نظر است (۹). هورمون گونادوتروپین جفتی انسان نوعی از گلیکوپروتئین نشأت گرفته از بافت تروفوبلاست در رحم است که به دلیل نبود یک نشانگر مناسب‌تر، در حال حاضر به عنوان نشانگر اصلی حاملگی و به دنبال آن بیماری‌های-از جمله تمایز بین حاملگی مولار و حاملگی نرمال- ناشی از آن مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۰، ۱۱). اهمیت و ضرورت این موضوع باعث شده است تا طی ۲ دهه‌ی اخیر، این موضوع از زاویه‌های مختلف مورد بررسی قرار گیرد، اما تاکنون استفاده از میزان مطلق گونادوتروپین کوریونی انسانی پیش و پس از تخلیه مول، ترسیم نورموگرام کاهش  $\beta$ -hCG و یا بررسی‌های ژنتیک نتوانسته‌اند پیش‌بینی کننده‌های مناسبی در این زمینه باشند (۱۵-۱۲، ۱۰). در حاملگی مولار سطح هورمون HCG به طور غیر عادی در خون و ادرار بالا می‌رود، که از این تیتر می‌توان به عنوان یک نشانگر برای پیش‌روند درمانی حاملگی مولار پس از تخلیه مول استفاده شود. پس از تخلیه حاملگی مولار، پیگیری هفتگی تیتر از سرم تا غیر تشخیص شدن هورمون در سرم ادامه می‌یابد. پس از سه تیتر نرمال هفتگی، پیگیری تا ۶ ماه و به صورت ماهانه انجام می‌شود (۱۶). ابتلا به GTN، در افراد با حاملگی مولار پر خطر در حدود ۴۰ درصد موارد و برای حاملگی مولار کم خطر حدود ۴ درصد گزارش شده است (۱۷). طبق تعریف، حاملگی مولار پر خطر عبارت‌است از بالا بودن تیتر اولیه HCG از  $100000 \text{ mIU/mL}$ ، بزرگ‌تر بودن نامتناسب اندازه‌ی رحم در مقایسه با سن حاملگی، داشتن کیست تکالتئین با اندازه بیش‌تر از ۶ سانتی‌متر، سن بالای ۴۰ سال و داشتن سابقه‌ی حاملگی مولار قبلی (۱۸، ۱۹). با توجه به این‌که در مطالعه‌های مختلف متوسط زمان رسیدن به تیتر نرمال HCG

ارزش اخباری مثبت و منفی و همچنین حدود اطمینان برای هر یک از مقادیر ذکر شده، با استفاده از نرم افزار R i۳۸۶ نسخه ۳.۰.۲ انجام شد. در بررسی عوامل خطر مرتبط با GTN از روش رگرسیون لجستیک چند متغیره<sup>۳</sup> برای کنترل متغیرهای مخدوش کننده استفاده شد. انتخاب متغیرهای مخدوش کننده بر پایه روش پسگرد<sup>۴</sup> و این که اضافه کردن یا حذف این متغیرها تا چه مقدار باعث تغییر OR بین عامل مواجهه و پیامد می شود، انجام شد. برای نشان دادن زمان تا تشخیص GTN در حاملگی های مولار پر خطر و کم خطر از روش کاپلان میر استفاده شد. پروپوزال این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسیده است.

### یافته ها

در این مطالعه از اطلاعات ۲۰۳ نفر خانم مبتلا به انواع مول هیداتیفرم شامل ۱۸۷ نفر (۹۳ درصد) مول کامل، ۱۳ نفر (۶/۵ درصد) مول نیمه کامل استفاده شده است. ۲۵ نفر (۸۳/۳ درصد) از افراد مبتلا به GTN افراد مبتلا به مول کامل و بقیه افراد (۵ نفر) مول نسبی بوده اند. میانگین  $\pm$  انحراف معیار سن افراد مورد بررسی به ترتیب  $26/7 \pm 6/7$  سال بود. بیشترین علت مراجعه این افراد به بیمارستان های برای انجام اقدامات درمانی، خونریزی واژینال (۴۵/۴ درصد) و تشخیص مول به وسیله سونوگرافی های دوره ای برای حاملگی (۴۴ درصد) بوده است. ۶ درصد از افراد مراجعه کننده به بیمارستان زنان افغانی ساکن ایران بوده اند.

نتایج نشان دادند که بر اساس نتیجه پاتولوژی به دست آمده از نظر نوع مول، از ۱۷۳ نفری که به GTN مبتلا نشده بودند؛ تعداد ۱۵۸ نفر (۹۱/۳ درصد) مول کامل و بقیه ۱۵ نفر مول نسبی بودند. به همین طریق از ۳۰ نفر فردی که به GTN مبتلا شده بودند تعداد ۲۵ نفر مول کامل (۸۳/۳ درصد) و بقیه مول نیمه کامل بودند. همچنین در بین افرادی که به نئوپلازی های تروفوبلاستیک حاملگی مبتلا شده بودند، تعداد ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) به کموتراپی چند دارویی نیاز پیدا کرده بودند. همچنین آنالیز ناپارامتریک مربع کای نشان داد که بین مؤلفه های یک حاملگی مولار پر خطر و ابتلای افراد به GTN ارتباط معنی داری وجود ندارد ( $P=0/39$ ). در مجموع از ۲۰۳ مورد حاملگی مولار، ۶۱ نفر (۳۰ درصد) دارای یکی از مؤلفه های وجود

صورت خودبه خودی به سطح نرمال هورمون در سرم رسیده بودند. همچنین در این مطالعه حاملگی مولار پر خطر به صورت داشتن یکی از این معیارها تعریف شد: الف- تیترا اولیه هورمون  $\beta$ -hCG بالاتر از ۱۰۰۰۰۰ mIU/mL باشد؛ ب- ارتفاع رحم بیش تر از سن حاملگی به اندازه ۲ هفته، و ج- داشتن کیست تکالوتئین بزرگ تر از ۶ سانتی متر (۱۸).

### ارزیابی

در این مطالعه بر طبق توصیه منابع موجود (۲۰)، در تمامی مراکز درمانی حداکثر ۴۸ ساعت پس از تخلیه حاملگی مولار اولین تیترا هورمون  $\beta$ -hCG برای بیماران اندازه گیری و ثبت شده است. روند پیگیری بیماران بدین صورت بود که برای تمامی افراد مبتلا به حاملگی مولار تیتراژ به صورت هفتگی و تا نرمال شدن ۳ تیترا پی در پی ادامه داشت و پس از آن به صورت ماهیانه تا ۶ ماه ادامه می یافت.

### تجزیه و تحلیل آماری

داده های دموگرافیک و بالینی پایه پیوسته به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و داده های گروه بندی شده به صورت فراوانی و درصد نمایش داده شدند. برای بررسی استقلال دو متغیر رتبه ای از آزمون های مربع کای یا دقیق فیشر استفاده شد. با توجه به این که توزیع غلظت  $\beta$ -hCG در ابتدا نرمال نبود با تغییر مقیاس به لگاریتم طبیعی این عمل انجام شد. پس از محاسبه ی شیب خط رگرسیونی با استفاده از رگرسیون خطی غلظت  $\beta$ -hCG در طی ۴ اندازه گیری ثبت شده برای هر فرد، روند تغییر لگاریتم طبیعی غلظت  $\beta$ -hCG نسبت به زمان در طی این ۴ اندازه گیری با استفاده از روش رگرسیونی Fractional polynomial آزمون شد. در مرحله پس و پیش از برازش مدل مناسب برای محاسبه سطح زیر منحنی مربوط به هر متغیر پیشگویی کننده ابتدا نوع ارتباط - خطی یا غیر خطی بودن - با استفاده از روش های Lowess Smoother<sup>۱</sup> و Fracpoly<sup>۲</sup> تعیین و سپس برای ترسیم نمودار ROC از مدل متناسب با برازش داده ها استفاده شده است. با توجه به ماهیت پیوسته غلظت هورمون  $\beta$ -hCG در سرم و معایب ذکر شده برای گروه بندی کردن داده های پیوسته، از این مدل ها استفاده شد. جزییات مرتبط با این مدل ها قبلاً منتشر شده است (۲۱-۲۳). تعیین بهترین نقطه برش، سطح زیر منحنی،

<sup>۳</sup> Multiple Logistic Regressions

<sup>۴</sup> Backward

<sup>۱</sup> Locally Weighted Scatter Plot Smoothing; Lowess Smoother

<sup>۲</sup> Fractional Polynomial Regression; Fracpoly

این‌که، آهنگ تغییر شیب در دو گروه مبتلا به GTN تقریباً برابر است.

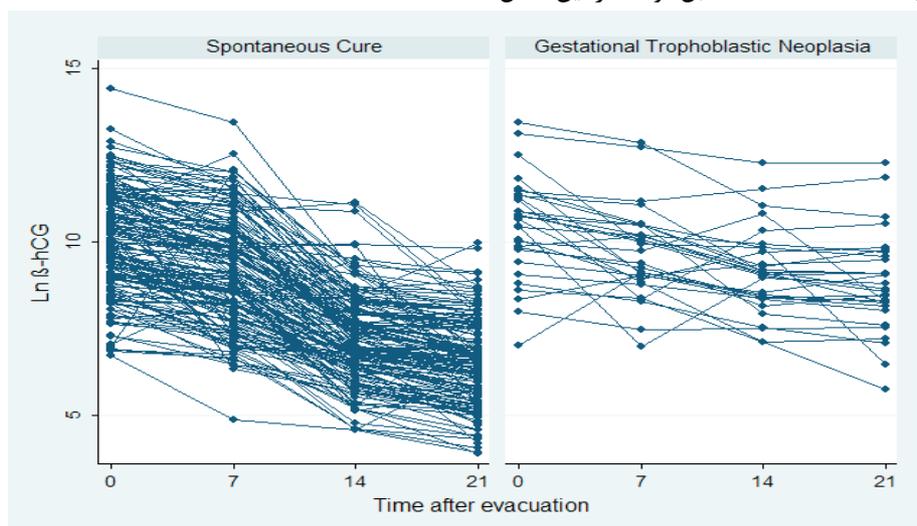
در مرحله پس و پیش از برازش مدل مناسب برای محاسبه سطح زیر منحنی مربوط به هر متغیر پیشگویی کننده ابتدا نوع ارتباط-خطی یا غیر خطی بودن- با استفاده از روش‌های Lowess Smoother و Fracpoly تعیین و سپس برای ترسیم نمودار ROC از مدل متناسب با برازش داده‌ها استفاده می‌شد. برای مثال نوع رابطه شیب خط رگرسیونی به دست آمده برای هر فرد برای پیامد ابتلا به نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی با استفاده از مدل‌های بالا آزمون و نتیجه آن در شکل ۲ آورده شده است. نتایج نشان می‌دهند که برای متغیرهای پیشگویی کننده این ارتباط به شکل خطی بوده و مدل مناسب رگرسیون خطی بوده و AUC منحنی ROC بر اساس آن محاسبه خواهد شد.

با توجه به مدل‌های برازش شده و شکل ۲ بهترین مدل برای پیش‌بینی ابتلا به GTN در افراد مورد بررسی، استفاده از رگرسیون خطی و متعاقب آن ترسیم ROC Curve و برآورد AUC در نظر گرفته شد. بدین منظور ابتدا شیب خط رگرسیونی و سپس ترکیب‌های مختلف از غلظت  $\beta$ -hCG در مدل وارد شد و در نهایت بهترین سطح زیر منحنی به عنوان نقطه برش مطلوب انتخاب شد.

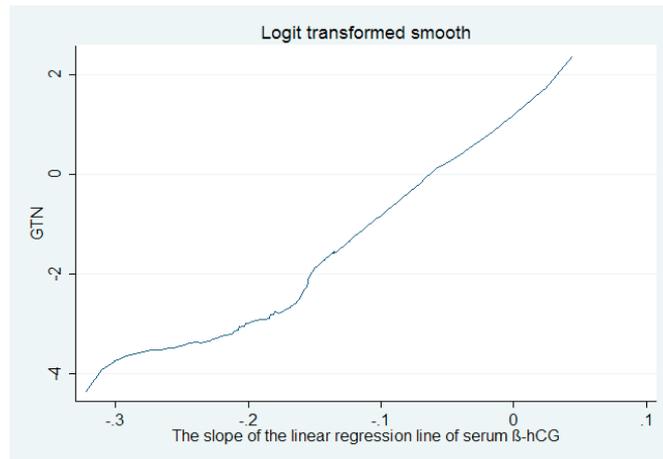
حاملگی مولار پر خطر با خود هستند. هم‌چنین در بین افرادی دارای حاملگی مولار پر خطر بوده‌اند، تعداد ۱۱ نفر (۱۸ درصد) به GTN مبتلا شده بودند. هم‌چنین شیوع ابتلا به GTN در افرادی که دارای حاملگی مولار کم خطر بودند، برابر با ۱۲/۴ درصد بود. برای ارزیابی روند و شکل تغییر شیب لگاریتم طبیعی  $\beta$  - hCG سرم، در افراد مورد بررسی مبتلا به مول هیداتیفرم در طی ۴ اندازه‌گیری ثبت شده برای هر فرد (روز صفر، ۷، ۱۴ و ۲۱) از روش‌های رگرسیونی Fractional polynomial استفاده شد. نتایج این آنالیز نشان دادند که روند تغییر برای هر فرد از روز صفر تا روز ۲۱م پس از تخلیه حاملگی مولار به صورت خطی بوده و مدل مناسب برای پیش‌بینی موارد ابتلا به GTN رگرسیون خطی خواهد بود (Coef: -۰۱۶, ۹۵% CI: -۰.۱۵ to -۰.۱۷۵).

در ادامه برای هر فرد شیب خط لگاریتم طبیعی  $\beta$ -hCG را در حاملگی‌های مولار بهبود یافته و مبتلا به نئوپلازی‌های تروفوبلاستیک حاملگی (GTN) بر اساس نوع حاملگی مولار افراد (پر خطر یا کم خطر) ترسیم شده است و در شکل ۱ آورده شده است.

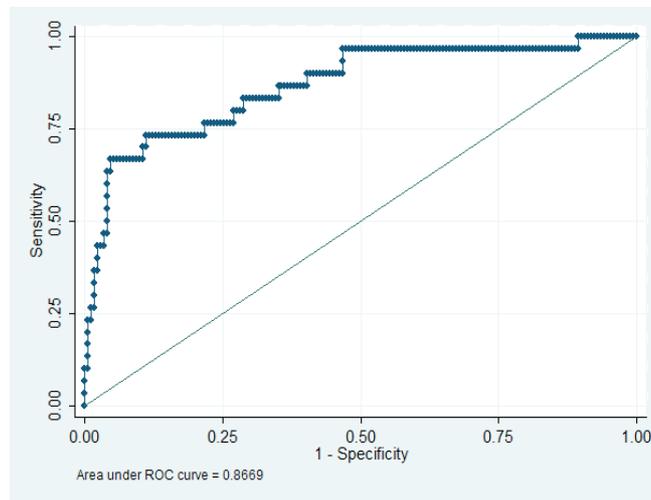
شکل شماره ۱ نشان می‌دهد که در افراد مبتلا به GTN شیب خط با اندکی کاهش (تقریباً با آهنگ تغییر نزدیک به صفر) همراه است که این کاهش از نظر آماری نیز معنی‌دار نیست ( $P>۰/۰۵$ )، اما این شیب برای افراد سالم نزولی بوده و این کاهش از زمان صفر تا روز ۲۱م قابل مشاهده است. نکته قابل توجه در این شکل



شکل شماره ۱- روند شیب خط لگاریتم نرمال غلظت هورمون  $\beta$ -hCG در افراد سالم و مبتلا به GTN بر اساس نوع حاملگی مولار



شکل شماره ۲- ارتباط خطی شیب خط رگرسیونی هورمون  $\beta$ -hCG برای پیامد GTN در افراد مبتلا به حاملگی مولار



شکل شماره ۳- سطح زیر منحنی راک برای پیش‌بینی ابتلا به GTN در افراد مورد بررسی

جدول شماره ۱- تعیین نقاط برش مناسب برای پیش‌بینی نتوپلازی‌های جفتی حاملگی (GTN) بر اساس معیارهای مختلف در افراد مبتلا به مول هیداتفرم

FN <sup>5</sup> (%)	FP <sup>4</sup> (%)	NPV <sup>3</sup> (%95, CI)	PPV <sup>2</sup> (%95, CI)	اختصاصیت (%95, CI)	حساسیت (%95, CI)	شاخص یودن	Cut off point	AUC <sup>1</sup> (%95, CI)	Variable
۸	۱۹	۰/۹۵ (۰/۸۹-۰/۹۷)	۰/۵۴ (۰/۴۲-۰/۷۵)	۰/۸۸ (۰/۸۳-۰/۹۳)	۰/۷۳ (۰/۵۴-۰/۸۷)	۰/۶۲۲	-۰/۱۰۸۳۹	۰/۸۶۷ (۰/۷۹-۰/۹۴)	شیب خط رگرسیونی
۷	۹۲	۰/۹۲ (۰/۸۲-۰/۹۴)	۰/۲ (۰/۱۵-۰/۴۰)	۰/۴۷ (۰/۳۸-۰/۵۴)	۰/۷۶ (۰/۵۷-۰/۹۰)	۰/۲۳	۱۷۵۶۰	۰/۵۸ (۰/۴۷-۰/۶۹)	سطح $\beta$ -hCG در زمان تخلیه مول
۵	۹۴	۰/۹۳ (۰/۸۵-۰/۹۵)	۰/۲۱ (۰/۱۶-۰/۴۷)	۰/۴۵ (۰/۳۷-۰/۵۳)	۰/۸۳ (۰/۶۵-۰/۹۴)	۰/۲۸۳	۶۵۷۰	۶۱/۶ (۰/۵۲-۰/۷۱)	سطح $\beta$ -hCG روز بعد تخلیه مول
۵	۲۹	۰/۹۷ (۰/۹۱-۰/۹۸)	۰/۴۶ (۰/۳۶-۰/۷۴)	۰/۸۳ (۰/۷۶-۰/۸۹)	۰/۸۳ (۰/۶۵-۰/۹۴)	۰/۶۶۳	۴۲۳۰	۰/۸۸۵ (۰/۸۳-۰/۹۴)	سطح $\beta$ -hCG ۱۴ روز بعد تخلیه مول
۵	۱۸	۰/۹۷ (۰/۹۲-۰/۹۸)	۰/۵۸ (۰/۴۵-۰/۸۵)	۰/۸۹ (۰/۸۳-۰/۹۴)	۰/۸۳ (۰/۶۵-۰/۹۴)	۰/۷۲۸	۳۰۸۰	۰/۹۱ (۰/۸۴-۰/۹۶)	سطح $\beta$ -hCG ۲۱ روز بعد تخلیه مول

## بحث

مبتلا به GTN متعاقب حاملگی مولار اختلاف معنی‌داری برای کم‌تر بودن این شیب در افراد مبتلا به نئوپلازی‌های بافت جفت می‌باشد ( $P < 0/001$ ). این یافته را سایر مطالعات نیز تأیید کرده‌اند (۱۲).

بالا‌تر بودن معنی‌دار غلظت  $\beta$ -hCG در افراد مبتلا به حاملگی مولار نسبت به سایر نشانگرها (hCG $\alpha$ ) برای پیش‌ابتلا به GTN و همچنین افزایش مقدار تولید  $\beta$ -hCG آزاد در بدن در نتیجه بدخیم شدن تومور، پژوهشگران را به استفاده از این نشانگر در این مطالعه ترغیب کرد (۲۶، ۲۷). در مطالعه‌های قبلی انجام شده، نشان داده شده است که ارتباط غلظت هورمون hCG در حاملگی‌های مولار و خطر بیماری‌های ماندگار تروفوبلاستیک در ارتباط با زمان به صورت خطی تغییر می‌کند، بدین صورت که این مقدار خطر برای مقادیر بالاتر غلظت اولیه (بالا‌تر از  $2000 \text{ mIU/mL}$ ) بیشتر و در طول زمان پس از تخلیه حاملگی نیز روند کاهشی نشان می‌دهد (۲۸). این یافته در این مطالعه نیز نشان داده شده است.

روند خودبه‌خودی رو به کاهش تیتتر سرمی hCG در افراد مبتلا به حاملگی مولار تا مرز غیر قابل تشخیص شدن در سرم، پیش‌آگهی این افراد را به سمت در خطر نبودن برای ابتلا به GTN در هفته‌های پس از تخلیه حاملگی پیش می‌برد (۲۹). در نتیجه پایش و زیر نظر گرفتن این افراد برای داشتن پیش‌آگهی بهتر و رفع نگرانی بیمار و پزشک گامی بسیار مهم در درمان این افراد می‌باشد. در مطالعه انجام شده توسط Wolfberg و همکاران نشان داده شد که، پایین‌تر بودن تیتتر hCG از  $50 \text{ mIU/mL}$  در هر مرحله‌ای از پیگیری خطر ابتلا به GTN را به کم‌تر از ۱/۱ درصد کاهش می‌دهد (۲۸).

در این مطالعه نتایج حاصل از مدل رگرسیون لجستیک برای بررسی عوامل خطر ابتلا به GTN نشان داد که تنها اندازه رحم بزرگ‌تر از سن حاملگی اندکی با افزایش خطر همراه بوده و هر چند این معنی‌داری از نظر آماری اثبات نشده است ولی از نظر بالینی مهم ( $P = 0/07$ ) بوده است. نکته‌ی قابل توجه این که برای کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده از روش پسگرد استفاده شده است و تغییر در مقدار اندازه‌ی اثر بین متغیرهای باقی‌مانده با حذف متغیر کم‌تر اثرگذار در مدل مد نظر قرار گرفته است. در مطالعه‌های انجام شده در همین زمینه، بین اندازه رحم بزرگ‌تر از سن حاملگی، سابقه‌ی قبلی ابتلا به مول و افزایش خطر ابتلا به

نتایج حاصل از برازش مدل‌های مختلف نشان می‌دهد که تیتترهای اندازه‌گیری شده در انتهای روز ۲۱ام پس از تخلیه حاملگی مولار، با سطح زیر منحنی  $0/91$  بهترین پیش‌بینی‌کننده ابتلا به GTN در زنان مبتلا به مول هیداتیفرم است. این تیتتر با نقطه برش غلظت  $3080 \text{ mIU/mL}$  برای  $\beta$ -hCG و با شاخص یودن ۷۲ درصد بهترین مدل را در اختیار پژوهشگران قرار داد. البته انتخاب بهترین پیش‌گویی‌کننده نیاز به توجه به سایر مقادیر برآورد شده و دید بالینی در خصوص این موضوع است. با توجه به این‌که پیامد مورد بررسی (GTN) در صورت عدم تشخیص صحیح دارای عواقب شدیدتری برای بیمار بوده و ممکن است به مرگ او بیانجامد، باید متغیری به عنوان پیش‌گو<sup>۱</sup> انتخاب شود که FN کم‌تری داشته باشد و در عین حال سایر مقادیر برآورد شده برای آن نیز قابل قبول باشد. تا پیش از ظهور شیمی درمانی و پیدایش راهی برای سنجش hCG، مرگ‌ومیر ناشی از انواع GTN به طور معنی‌داری بالا بود. خوشبختانه امروزه حتی با وجود انواع متاستاتیک، این بیماری یکی از درمان‌پذیرترین انواع بدخیمی به حساب می‌آید (۲۴، ۲۵). این پیشرفت در نتیجه تشخیص زودرس و پایش دقیق تیتتر سرمی hCG و درمان کافی در مراحل اولیه بیماری اتفاق افتاده است. در زمینه تشخیص زودرس و پیش‌بینی ابتلا به GTN در زنان مبتلا به مول هیداتیفرم، مطالعه‌های زیادی انجام شده است، که در این زمینه می‌توان به مطالعه Duc اشاره کرد (۱۴). در این مطالعه نشان داده شده است که نسبت غلظت hCG پیش‌پس از تخلیه حاملگی مولار برای پیش‌بینی PTD بهتر از معیارهای FIGO 2000 عمل می‌کند.

در این مطالعه بین مؤلفه‌های یک حاملگی پرخطر مولار و ابتلا به GTN ارتباطی مشاهده نشد، در همین راستا و در مطالعه‌ای که توسط Kim و همکاران انجام شد، نشان داده شده که بین مؤلفه‌های یک حاملگی پرخطر مولار بین افرادی که بهبود خودبه‌خودی داشته و افرادی که مبتلا به GTN شده بودند، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (۱۳). بررسی‌های انجام شده در این مطالعه نشان داد که بین شیب خط رگرسیونی غلظت  $\beta$ -hCG به سطوح عادی بین افراد با بهبود خودبه‌خودی و افراد

<sup>۱</sup> Predictor

گزارش کنند، کاستی بیان شده به نوعی برطرف خواهد شد. با این حال باید گفت که در این مطالعه به دلیل بررسی شاخص‌های مختلف قابلیت مقایسه نتایج با سایر مطالعه‌ها بهبود بخشیده شده است. برای مثال این مطالعه با مطالعه‌های انجام شده توسط Wolfberg و Laybol قابلیت مقایسه دارد و هم‌چنان که در قبل نیز بیان شد، تأیید بر درستی نتایج گزارش شده‌ی آن‌ها نیز می‌باشد (۲۸، ۱۲). از دیگر نقاط قوت مطالعه می‌توان به استفاده از روش‌های مناسب آماری برای تعیین نوع رابطه غلظت  $\beta$ -hCG با پیامد مورد بررسی قبل از تعیین مدل برای پیش‌بینی GTN با استفاده از نمودار ROC است (۲۱). هم‌چنین باید گفت به دلیل اندازه‌گیری ۴ مورد پی‌پی سطوح هورمون گونادوتروپین کوریونی انسانی در سرم، داشتن زمان ابتلا به GTN یا بهبود خودبه‌خودی در داده‌ها و داشتن استراتژی واحد برای اندازه‌گیری  $\beta$ -hCG، این مطالعه را به نوعی از سایر مطالعه‌های انجام شده در این حوزه متمایز می‌سازد. با توجه این‌که داده‌های مورد نیاز برای مطالعه به صورت گذشته‌نگر ثبت شده‌اند و از ابتدای این امر با هدف پژوهش صورت نگرفته است، پژوهشگران وجود خطای اطلاعاتی از جمله طبقه‌بندی نادرست را رد نمی‌کنند، هر چند که در ابتدای مطالعه این امر منجر به حذف حدود ۲۰ فرد از مطالعه شده است. نکته دیگر این‌که با توجه به جمعیت حدوداً ۱۳ میلیونی شهر تهران امکان بررسی تمامی مراکز درمانی و بهداشتی در خصوص سؤال مورد پژوهش وجود نداشت، پژوهشگران امید دارند که سایر پژوهشگران هم به منظور تعیین شیوع و هم انجام مطالعات گسترده‌تر در خصوص حاملگی مولار و نتایج آن، مطالعه حاضر را در ابعاد گسترده‌تری تکرار کنند.

ارتباط معنی‌دار دیده شده است (۳۰). در مطالعه‌ی دیگری تنها ارتباط دیده شده بین تیتر سرمی بالاتر از  $100000 \text{ mIU/mL}$  به صورت مرزی بوده است (۲۸).

در این مطالعه، میانگین  $\pm$  انحراف معیار رسیدن به نخستین تیتر منفی در افراد غیر مبتلا به نیوپلازی  $8/1 \pm 2$  هفته، و میانگین  $\pm$  انحراف معیار رسیدن به تشخیص قطعی GTN برابر با  $6/2 \pm 1/5$  هفته بود. این مطالعه نشان می‌دهد که در صورت پرخطر بودن حاملگی مولار زمان تا تشخیص GTN تقریباً ۷ هفته پس از تخلیه حاملگی بوده است و این در حالی است که در صورت کم‌خطر بودن نوع حاملگی زمان تشخیص GTN برای افراد تحت درمان چند دارویی زودتر از درمان‌های یک دارویی بوده است. نکته مهم دیگر این‌که در این مطالعه از بین ۲۰۳ نفر فرد مبتلا به مول هیداتیفورم تعداد ۱۸۷ نفر (۹۳ درصد) مول کامل و ۱۳ نفر (۶/۵ درصد) مول نسبی بوده‌اند و هیچ‌گونه طبقه‌بندی بر اساس نوع مول هیداتیفورم برای پیش‌بینی ابتلا به GTN صورت نگرفته است. دلیل این امر معنی‌دار نبودن تفاوت برگشت هورمون به سطح نرمال در گروه بهبود خودبه‌خودی در مطالعه مربوط به Kim بیان شده است (۱۳).

با نگاهی به نتایج مطالعه می‌توان دریافت که بررسی شاخص‌های مختلف برای پیش‌بینی ابتلا به GTN قدرت تصمیم‌گیری را برای پزشکان بالاتر برده و به شکلی کاربردی می‌تواند مورد استفاده واقع شود. استفاده از یک نقطه برش مطلق به دلیل نوع Assay‌های انجام شده کاربرد نتایج به دست آمده را ضعیف‌تر می‌کنند، اما در صورتی که مطالعه‌های گوناگون روش بررسی غلظت هورمون گونادوتروپین کوریونی انسانی را مشابه

## منابع

- Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1995; 86: 775-79.
- Goldstein DP, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic neoplasms. *Clinical principles of diagnosis and management. Major problems in Obstetrics and Gynecology* 1982; 14: 1.
- Lybol C, Thomas CM, Bulten J, van Dijck JA, Sweep FC, Massuger LF. Increase in the incidence of gestational trophoblastic disease in The Netherlands. *Gynecologic oncology* 2011; 121: 334-38.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010; 203: 531-39.
- Cheung AN-Y. Pathology of gestational trophoblastic diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003; 17: 849-68.
- Smith HO. Gestational trophoblastic disease epidemiology and trends. *Clinical obstetrics and gynecology* 2003; 46: 541-56.
- Benedet J, Pecorelli S, Ngan HY, et al. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2000; 70: 207-312.
- Mangili G, Garavaglia E, Cavoretto P, Gentile C, Scarfone G, Rabaiotti E. Clinical presentation of hydatidiform mole in northern Italy: has it changed in the last 20 years? *American journal of obstetrics and gynecology* 2008; 198: 302. e1-302. e4.
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *The Lancet* 2010; 376: 717-29.
- van Trommel NE, Sweep FC, Schijf CP, Massuger LF, Thomas CM. Diagnosis of hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease: diagnostic accuracy of total human chorionic gonadotropin (hCG), free hCG -and -subunits, and their ratios. *European journal of endocrinology* 2005; 153: 565-75.
- Hussa RO. *The clinical marker hCG*: Praeger New York; 1987.

12. Lybol C, Sweep FC, Ottevanger PB, Massuger LF, Thomas CM. Linear regression of postevacuation serum human chorionic gonadotropin concentrations predicts postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer* 2013; 23: 1150-56.
13. Kim BW, Cho H, Kim H, et al. Human chorionic gonadotrophin regression rate as a predictive factor of postmolar gestational trophoblastic neoplasm in high-risk hydatidiform mole: a case-control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012; 160: 100-105.
14. Duc HN, Kerkmeijer LG, Sweep FC, Massuger LF, Thomas CM. Pre/postevacuation serum hCG ratios to predict persistent trophoblastic disease. PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen:93.
15. Thomas CM, Kerkmeijer LG, Ariaens HJ, van der Steen RC, Massuger LF, Sweep FC. Pre-evacuation hCG glycoforms in uneventful complete hydatidiform mole and persistent trophoblastic disease. *Gynecologic oncology* 2010; 117: 47-52.
16. Feltmate CM, Batorfi J, Fulop V, Goldstein DP, Doszpod J, Berkowitz RS. Human Chorionic Gonadotropin Follow up in Patients With Molar Pregnancy: A Time for Reevaluation. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101: 732-36.
17. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. Paper presented at: Seminars in oncology 1995.
18. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecologic oncology* 2009; 112: 654-62.
19. Kim SJ, Na YJ, Jung SG, Kim CJ, Bae SN, Lee C. Management of high-risk hydatidiform mole and persistent gestational trophoblastic neoplasia: the Korean experience. *The Journal of reproductive medicine* 2007; 52: 819-30.
20. Curry SL, Schlaerth JB, Kohorn EI, et al. Hormonal contraception and trophoblastic sequelae after hydatidiform mole (a Gynecologic Oncology Group Study). *American journal of obstetrics and gynecology* 1989; 160: 805-11.
21. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Statistics in medicine* 2006; 25: 127-41.
22. Jacoby WG. Loess: a nonparametric, graphical tool for depicting relationships between variables. *Electoral Studies* 2000; 19: 577-613.
23. Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables: John Wiley & Sons; 2008.
24. Lurain JR. Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Current treatment options in oncology* 2002; 3: 113-124.
25. Vetter V. Management of gestational trophoblastic disease. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 2013; 26: 31-2.
26. FAN C, GOTO S, FURUHASHI Y, TOMODA Y. Radioimmunoassay of the Serum Free  $\beta$ -Subunit of Human Chorionic Gonadotropin in Trophoblastic Disease\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1987; 64: 313-18.
27. Ozturk M, Berkowitz R, Goldstein D, Bellet D, Wands JR. Differential production of human chorionic gonadotropin and free subunits in gestational trophoblastic disease. *American journal of obstetrics and gynecology* 1988; 158(1):193-98.
28. Wolfberg AJ, Berkowitz RS, Goldstein DP, Feltmate C, Lieberman E. Postevacuation hCG levels and risk of gestational trophoblastic neoplasia in women with complete molar pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106: 548-52.
29. Wolfberg AJ, Feltmate C, Goldstein DP, Berkowitz RS, Lieberman E. Low risk of relapse after achieving undetectable hCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104: 551-4.
30. Berkowitz R, Im S, Bernstein M, Goldstein D. Gestational trophoblastic disease. Subsequent pregnancy outcome, including repeat molar pregnancy. *The Journal of reproductive medicine* 1998; 43: 81-6.

# Prediction of Gestational Trophoblastic Neoplasia Based on Postevacuation Serum Human Chorionic Gonadotropin Concentrations

Kimyaiee P<sup>1</sup>, Bakhtiyari M<sup>2,3</sup>, Mirzamoradi M<sup>4</sup>, Ashrafiwand S<sup>1</sup>, Mansournia MA<sup>2</sup>

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

2- Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Assistant Professor of Perinatology, Mahdiyeh Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding author:** Mirzamoradi M, drmoradi000@yahoo.com

**Background and Objectives:** GTN is a general term for an extensive range of malignant trophoblastic diseases including invasive mole, choriocarcinoma, epithelioid trophoblastic tumors and placental site trophoblastic tumors. The aim of this study was to predict the risk of GTN in patients with molar pregnancy in Tehran.

**Methods:** All cases with partial and complete mole with a record of at least 4 titers of  $\beta$ -hCG were included in this study. Before and after fitting the appropriate model for calculating the area under the curve of each predictor variable, the type of the relationship (linear or non-linear) was first determined using locally weighted scatter plot smoothing (Lowess Smoother) and fractional polynomial regression (Fracpoly); then, a model tailored to data processing was used for drawing the ROC diagram.

**Results:** Nonparametric chi-square analysis indicated no significant difference between the components of high-risk molar pregnancy and GTN ( $P=0.39$ ). Generally, among 201 cases of molar pregnancy, 61 (30%) had one of the components of high-risk molar pregnancy. The ROC curve with an AUC of 0.86 showed that the regression slope of  $\beta$ -hCG with 73% sensitivity and 88% specificity could be used as a predictor.

**Conclusion:** The serum  $\beta$ -hCG measurement after 21 days of molar pregnancy evacuation and the slope of the linear regression line of  $\beta$ -hCG were found be good tests to distinguish between patients who will benefit from spontaneous disease remission and patients developing GTN.

**Keywords:** Prediction, GTN, Molar pregnancy, Slope of linear regression